

SÉRIE A N° 924
N° D'ORDRE 1740

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

H. DORLENCOURT

Docteur en Médecine

Chef de Laboratoire à la Faculté de Médecine de Paris

1^{re} THÈSE. — RECHERCHES SUR L'ACTION PHYSIOLOGIQUE DE L'ALDÉHYDE
ET DE LA PARALDÉHYDE ÉTHYLIQUES ET SUR LEUR RÉPAR-
TITION DANS L'ORGANISME.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le **3 MAI 1923**, devant la Commission d'examen.

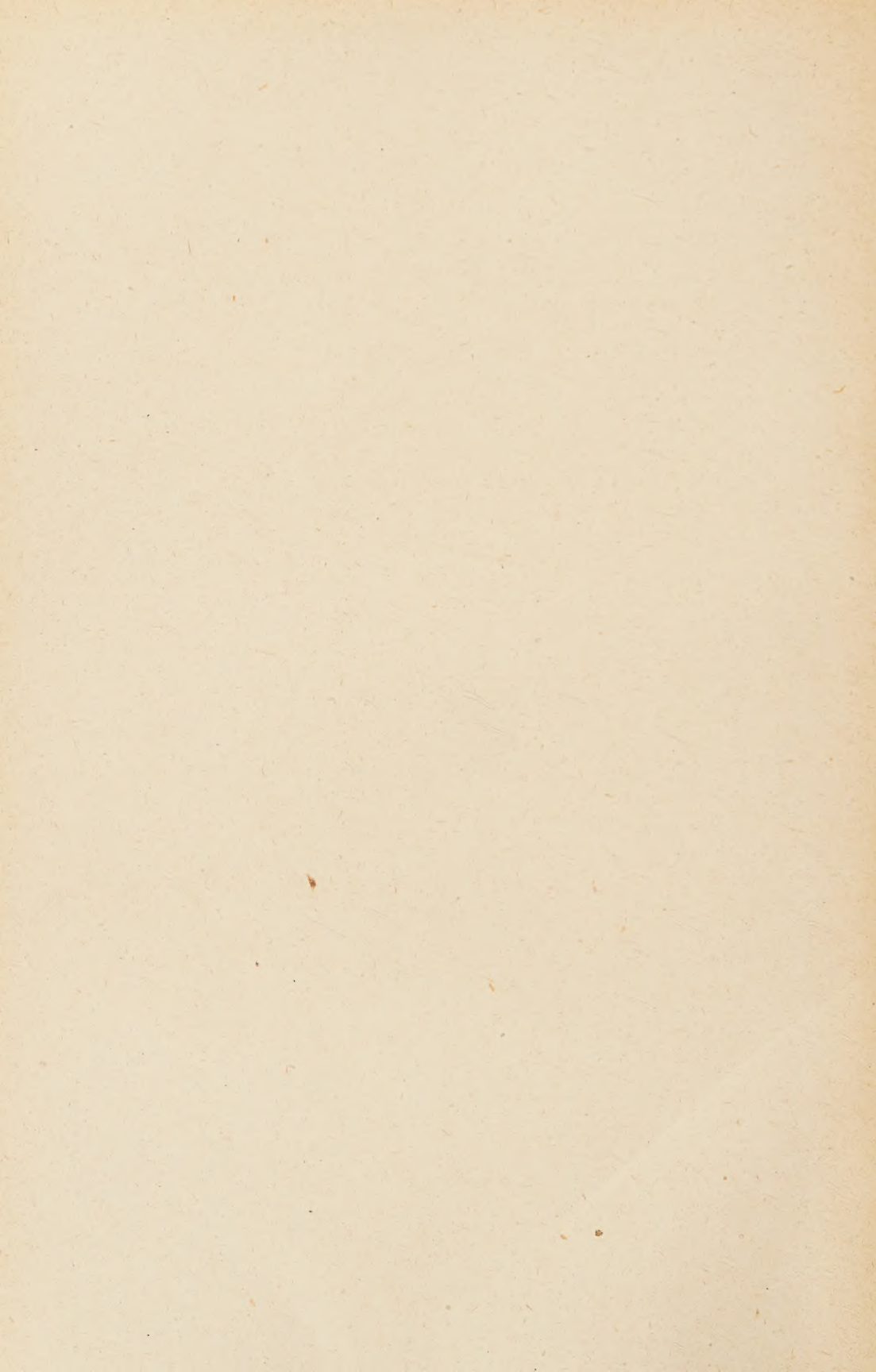
MM. LAPICQUE . .	<i>Président.</i>
JAVILLIER . . .	} <i>Examineurs.</i>
COMBES. . . .	

PARIS

“ LES PRESSES UNIVERSITAIRES DE FRANCE ”

49, Boulevard Saint-Michel, 49

1923



THÈSES
POUR OBTENIR LE GRADE
DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES



Digitized by the Internet Archive
in 2026

SÉRIE A N° 924
N° D'ORDRE 1740

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

H. DORLENCOURT

Docteur en Médecine

Chef de Laboratoire à la Faculté de Médecine de Paris

1^{re} THÈSE. — RECHERCHES SUR L'ACTION PHYSIOLOGIQUE DE L'ALDÉHYDE
ET DE LA PARALDÉHYDE ÉTHYLIQUES ET SUR LEUR RÉPAR-
TITION DANS L'ORGANISME.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le **3 MAI** 1923, devant la Commission d'examen

MM. LAPICQUE . . . *Président.*

JAVILLIER . . . }
COMBES. } *Examineurs.*

PARIS

“ LES PRESSES UNIVERSITAIRES DE FRANCE ”

49, Boulevard Saint-Michel, 49

1923

Faculté des Sciences de l'Université de Paris

MM.

Doyen..... MOLLIARD, *Professeur*. Physiologie végétale.

Doyen honoraire..... P. APPELL.

Professeurs honoraires.. P. PUISEUX.
VÉLAIN.
BOUSSINESQ.
PRUVOT.

Emile PICARD.....	Analyse supérieure et algèbre supérieure.
KÖNIGS	Mécanique physique et expérimentale.
GOUSSAT	Calcul différentiel et calcul intégral.
HALLER	Chimie organique.
JOANNIS	Chimie (Enseignement P. C. N.).
JANET	Electrotechnique générale.
WALLERANT	Minéralogie.
ANDOYER	Astronomie.
PAINLEVÉ	Mécanique analytique et mécanique céleste.
HAUG	Géologie.
H. LE CRATELIER....	Chimie générale.
Gabriel BERTRAND...	Chimie biologique.
M ^{me} P. CURIE.....	Physique générale et radioactivité.
CAULLERY	Zoologie (Evolution des êtres organisés).
C. CHABRIÉ.....	Chimie appliquée.
G. URBAIN.....	Chimie minérale.
Emile BOREL.....	Calcul des probabilités et Physique mathém.
MARCHIS	Aviation.
Jean PERRIN.....	Chimie physique.
ABRAHAM	Physique.
CARTAN	Mécanique rationnelle.
Cl. GUICHARD.....	Géométrie supérieure.
LAPIQUE	Physiologie.
GENDIL	Géographie physique.
VESSIOT	Théorie des groupes et calcul des variations.
COTTON	Physique générale.
DRACH	Application de l'analyse à la géométrie.
C. FABRY.....	Physique.
Charles PÉREZ.....	Zoologie.
Léon BERTRAND.....	Géologie appliquée et géologie régionale.
DANGEARD	Botanique (Enseignement P. C. N.).
LESPIEAU	Théories chimiques.
LEDUC	Physique théorique et physique céleste.
MONTÉL	Mathématiques générales.
MAURAIN	Physique du globe.
WINTREBERT	Anatomie et physiologie comparées.
N	Botanique.
HÉROUARD	Zoologie.
Rémy PERRIER.....	Zoologie (Enseignement P. C. N.).
SAGNAC	Physique théorique et physique céleste.
RABAUD	Biologie expérimentale.
PORTIER	Physiologie.
BLAISE	Chimie organique.
PÉCHARD	Chimie (Enseignement P. C. N.).
AUGER	Chimie analytique.
M. GUICHARD.....	Chimie minérale.
GUILLET	Physique.

Secrétaire..... Daniel TOMBECK



A mon Président de Thèse

M. le Professeur L. LAPICQUE

Professeur de Physiologie à la Faculté des Sciences

Officier de la Légion d'honneur

A M. le Professeur A.-B. MARFAN
Membre de l'Académie de Médecine
Professeur à la Faculté de Médecine
Médecin de l'Hospice des Enfants Assistés
Commandeur de la Légion d'Honneur

Témoignage d'affection et de reconnaissance.

A M. le Professeur Ch. RICHET
Membre de l'Institut

En reconnaissance du bienveillant accueil
qu'il nous a toujours accordé dans son
laboratoire.

A M. le Docteur E.-C. AVIRAGNET

Médecin de l'Hôpital des Enfants Malades

Officier de la Légion d'Honneur

Témoignage d'affection et de reconnaissances

A M. le Docteur M. TIFFENEAU,

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine

Pharmacien à l'Hôpital Boucicaut

*En reconnaissance des conseils par lesquels
il a aidé nos premiers essais dans la voie de
recherches scientifiques.*

INTRODUCTION

L'étude du mécanisme intime des actions toxiques et médicamenteuses, constitue un des chapitres les plus intéressants de la biologie. Les progrès immenses de la chimie ont permis, grâce à la diversité des substances de synthèse de formules nettement définies, qu'elle met à la disposition de l'expérimentation de rechercher systématiquement les rapports susceptibles d'exister entre la constitution chimique et l'activité physiologique. Les exemples sont maintenant nombreux de rapports directs entre la présence dans une molécule de certaines fonctions chimiques définies, et l'apparition de manifestations physiologiques déterminées, mais ces exemples mêmes ont permis de juger de quelle complexité sont les problèmes que pose la question de ces rapports. Un des facteurs qui rend cette étude particulièrement longue et difficile, c'est que les faits observés, les conclusions qui en résultent sont rarement susceptibles de subir une extension permettant l'énoncé de lois générales. Les conclusions ne sont souvent vraies que pour une série chimique déterminée ou parfois même pour quelques termes de cette série; bien plus dans d'autres séries les mêmes lois peuvent être inversées. Il semble donc qu'on doit s'efforcer avant tout, dans cet ordre d'idée d'accu-

muler des faits d'observation, aussi rigoureux que possible dans leur déterminisme expérimental, seule leur multiplicité permettra dans l'avenir de définir de façon plus rigoureuse les règles qui conditionnent les modalités de la réactivité de la matière vivante aux complexes chimiques avec lesquels on la met en présence.

Si cette étude des rapports de l'action physiologique à la constitution chimique est difficile, du fait même de la multiplicité des cas particuliers qui peuvent être observés, elle ne l'est pas moins du fait de la complexité des facteurs susceptibles d'intervenir pour déterminer les modifications de l'activité physiologique.

C'est ainsi par exemple que, si à une substance possédant un pouvoir hypnotique nettement déterminé, on fait subir une certaine modification structurale et que la nouvelle substance détermine à la même dose un sommeil plus prolongé ou plus profond, on en conclut que ce second corps possède un pouvoir hypnotique supérieur au premier. Cette constatation est d'un point de vue absolu, purement pratique, exacte, mais cette explication l'est-elle quant au mécanisme vrai de l'augmentation du pouvoir hypnotique ?

Dans certains cas, l'apport d'une fonction possédant par elle-même une activité hypnotique, augmente, au sens vrai du mot, ce pouvoir dans la substance primitive ; mais dans d'autres cas l'augmentation de la valeur hypnotique peut être la résultante de processus très différents.

Le remplacement d'un radical par un autre, l'introduction d'un nouveau radical peuvent modifier des propriétés physiques de volatilité ou de solubilité de la substance, d'où modifications dans la marche de l'imprégnation de

l'organisme, dans la répartition dans les tissus, dans le temps de séjour dans l'économie. On serait dans un cas de ce genre dans l'erreur, malgré l'augmentation constatée du pouvoir hypnotique d'un corps, de considérer que le radical nouveau introduit dans la molécule possède par lui-même une activité de même ordre.

Une modification dans la constitution de la substance peut y créer des affinités chimiques plus grandes pour certains éléments nerveux, assurant ainsi une fixation plus complète du noyau actif sur la cellule sensible et de ce fait une activité pharmacodynamique plus intense. L'introduction d'un radical nouveau ou la suppression d'un radical dans une molécule peuvent diminuer l'intensité de certaines actions secondaires et l'action hypnotique devenir plus manifeste, débarrassée qu'elle est de manifestations symptomatiques surajoutées. De même l'introduction d'une fonction nouvelle peut déterminer l'apparition de nouveaux effets physiologiques, s'exerçant sur des appareils jusque là respectés : respiration, circulation ; ces actions secondaires peuvent modifier grandement, en plus ou en moins, l'activité initiale de la substance.

On voit, et c'est sur quoi nous voulions surtout attirer l'attention, que pour mener à bien l'étude physiologique comparative de plusieurs substances d'une même série, il est indispensable d'envisager, à côté de l'action principale qu'elles exercent et qui est le principal test, les diverses autres modalités de leurs activités physiologiques, car en fait la dominante d'activité pharmacodynamique d'un corps chimique est la résultante de ses diverses activités sur les divers appareils ; une étude complète de

cet ordre pourra donc donner l'espoir de permettre de pénétrer le mécanisme qui en fonction de la différence de constitution entre en jeu pour déterminer la différence d'activité biologique.

En plus de ces diverses considérations, il y a également lieu de tenir compte d'un autre facteur important qui domine de façon toute spéciale les conditions d'activité physiologique d'une substance, et qui est également en fonction directe de sa constitution chimique ; c'est l'affinité élective qu'elle est susceptible de présenter pour certains tissus. On ne peut apprécier la grandeur de ces affinités que par l'étude de la répartition de la substance dans les divers organes. Une telle étude n'est évidemment possible que si on possède une méthode particulièrement sensible et précise de dosage, car la substance, si son activité physiologique est suffisamment grande, ne se trouve qu'en minime proportion dans chaque tissu. Or les méthodes rigoureuses de dosage chimique des substances purement organiques ne sont point nombreuses, ce fait explique que les recherches de ce genre, malgré tout leur intérêt ne puissent être plus souvent effectuées.

En possession d'une méthode générale de dosage s'appliquant à tous les dérivés d'une même série chimique, il est dès lors possible d'aborder l'étude comparative du sort de chacune de ces substances dans l'organisme animal « d'en suivre la trace dans toutes les conditions de l'expérimentation » (1) ou, en fonction des diverses manifestations physiologiques auxquelles elles peuvent donner lieu, d'établir les affinités et les modalités de la fixation

(1) Nicloux, *Les anesthésiques généraux au point de vue chimico-physiologique*. Doin, Éditeur, 1908.

organique, en fonction directe des modifications moléculaires qui les caractérisent et des activités pharmacodynamiques qui en résultent. Un tel travail de comparaison ne manque pas de donner lieu à des constatations intéressantes, qui permettent de pénétrer plus avant dans la connaissance des phénomènes intimes qui déterminent les conditions d'activité biologique des substances chimiquement définies ; et c'est très justement que Winterstein déclare en tête de ses intéressants travaux sur les théories physico-chimiques de la narcose « que le point de départ naturel des efforts qui tendent à découvrir les modifications physico-chimiques générales liées aux actions narcotiques, est l'étude des lois qui régissent la répartition de ces substances dans l'organisme et des rapports qui existent entre leurs concentrations et leur action toxique » (1).

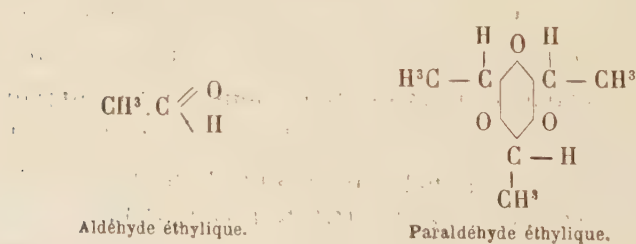
M. Nicloux par un ensemble de belles recherches du plus haut intérêt a mis à la disposition des physiologistes quelques méthodes précises de dosage des alcools ou de certains anesthésiques généraux dans les liquides ou tissus organiques. Nous avons appliqué le principe et la technique particulière de l'une de ces méthodes au dosage des aldéhydes acycliques inférieures et de certains de leur dérivés, des recherches minutieuses préalables de vérifications nous ayant montré que la méthode proposée par M. Nicloux pour le dosage des alcools pouvait en effet sans modifications importantes, être adaptée au dosage des dérivés de cette série.

Du point de vue purement physiologique, l'étude des

(1) H. Winterstein. Die Narkose. — Monographie aus dem Gesamtgebiet der Physiologie der Pflanzen u. der Tiere. — Berlin 1919.

aldéhydes acycliques inférieures, encore très incomplètement réalisée n'est point sans intérêt, ce sont des substances très actives, certains de leurs dérivés : hydrates, produits de condensation, ne le sont pas moins ; nous nous sommes donc proposé d'effectuer l'étude comparative de l'action physiologique de l'aldéhyde éthylique et de son produit de condensation, la paraldéhyde.

Du point de vue chimique on pourrait avancer que ces corps ne sauraient devoir être comparés entre eux, car si l'un dérive de l'autre, leurs caractères chimiques les différencient grandement. Or, la comparaison est au contraire des plus intéressantes, et si on doit, sans aucun doute, tenir compte du fait que leurs constitutions présentent des différences importantes, il n'en reste pas moins que l'un est le polymère de l'autre et qu'il y a intérêt à pouvoir juger des modifications qui sont apportées à l'activité physiologique d'une aldéhyde par sa polymérisation simple ou plus explicitement par le fait que l'oxygène de la fonction aldéhydique cessant d'être libre, s'engage pour assurer la soudure à une autre molécule dans deux liaisons différentes, ainsi que le représente le schéma suivant.



Nous avons tenu, en raison des considérations qui précèdent, sans prétendre à réaliser une étude complète de

l'activité physiologique de l'aldéhyde éthylique et de la paralaldéhyde, à déterminer aussi exactement que possible, préalablement à toutes autres recherches, les diverses modalités de cette activité. Cette base de comparaison étant posée, nous avons abordé la partie la plus importante de ce travail, l'étude, par la méthode de dosage des aldéhydes acycliques inférieures dont nous avons précédemment parlé, de la répartition dans l'organisme de l'une et de l'autre de ces substances. Cette étude a été effectuée de points de vue divers, soit en fonction de conditions expérimentales variées, soit en fonction des manifestations particulières de leurs activités physiologiques.

Nous avons complété les recherches qui précèdent sur l'aldéhyde éthylique et la paralaldéhyde, par des études de même ordre sur des composés aldéhydiques acycliques plus élevés dans la série ; aldéhydes propionique, butylique, valérique et certains produits de leur condensation : tel que le parapropanal. L'ensemble de ces résultats expérimentaux, nous ont permis de poser des conclusions particulières sur les propriétés physiologiques des aldéhydes et de certains de leurs dérivés de condensation, ils ont permis de plus des conclusions d'ordre général sur les conditions de fixation et d'affinité tissulaire, de répartition, de marche d'élimination de ces substances. Tel est l'objet de ce travail.

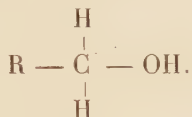
Les recherches expérimentales auxquelles a donné lieu cette étude ont été réalisées au laboratoire de notre maître M. le professeur A.-B. Marfan à l'hôpital des Enfants Assistés, et au laboratoire de M. le professeur Ch. Richet à la Faculté de Médecine. Nous nous permet-

tons d'adresser à ces deux éminents maîtres tous nos remerciements et l'expression de notre profonde reconnaissance pour les moyens de travail qu'ils ont si généreusement mis à notre disposition.

Etude Physiologique de l'Aldéhyde Ethylique

GÉNÉRALITÉS CHIMIQUES.

Les aldéhydes $R-C \begin{smallmatrix} \nearrow O \\ \searrow H \end{smallmatrix}$ résultent de la déshydrogénéation par oxydation des alcools primaires

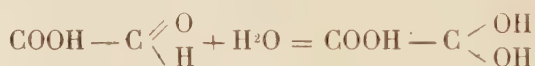


Leur constitution est donc intermédiaire entre celle de l'acide et de l'alcool correspondants. Le premier terme, méthanal, ou aldéhyde formique est gazeux, le second terme éthanal, aldéhyde éthylique ou acétique, et les termes suivants sont liquides. La présence de la fonction aldéhyde assure à tous les corps qui la possèdent un ensemble de réactions chimiques de caractérisation qui sont particulièrement précieuses, pour, au cours d'expérimentations physiologiques, identifier ces substances. C'est ainsi que les aldéhydes sont réductrices vis-à-vis des sels d'argent en présence de NH^3 et vis-à-vis de la liqueur de Fehling ; qu'elles font réapparaître la coloration de la fuchsine décolorée par l'anhydride sulfureux (Réactif de Schiff), qu'elles se combinent avec le bisulfite de soude pour donner des composés insolubles.

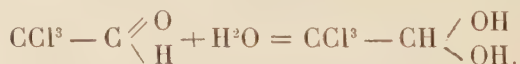
La fonction aldéhyde possède des affinités chimiques

des plus grandes, sont pouvoir physiologique releverait peut-être pour une grande part, de cette propriété essentielle.

Parmi les caractères chimiques importants qui appartiennent aux corps de cette série, il importe de retenir la facilité avec laquelle certains d'entre eux donnent des hydrates en présence de l'eau ; ces hydrates sont d'ailleurs généralement très instables et non isolables, mais certaines conditions particulières peuvent leur assurer une stabilité suffisante pour leur donner une véritable individualité chimique, c'est ainsi que, si le reste de la molécule, accompagnant la fonction aldéhyde devient électronégatif, soit par la présence d'un groupement acide COOH , soit par l'introduction d'un certain nombre d'atomes d'halogènes, on obtient des hydrates isolables comme l'hydrate de l'acide glyoxylique (Ethanalolique)



ou l'hydrate du trichloroéthanal (hydrate de chloral)



L'oxygène aldéhydique rompt une de ses liaisons avec le carbone et fixe un atome d'hydrogène, pendant que le carbone se combine à l'oxhydrile provenant de la molécule d'eau entrée en réaction. Généralement, sous l'influence de la chaleur, les hydrates perdent de l'eau et reviennent au type aldéhyde. Tel est le cas du chloral. Si nous avons insisté sur ce caractère chimique spécial des aldéhydes, à l'exclusion de beaucoup d'autres, c'est qu'il semble jouer un rôle primordial dans le mécanisme

de l'activité physiologique de ces substances, nous aurons l'occasion d'envisager cette question ultérieurement.

L'ethanal, aldéhyde éthylique ou acétique, entrevue par Scheele a été découverte par Döbereiner en 1821, puis étudiée au point de vue de sa constitution par Liebig en 1835 qui la rapprocha de l'essence d'amandes amères* dont les propriétés et les réactions venaient d'être récemment établies par lui-même et son collaborateur Wolher (1832).

C'est un liquide incolore, mobile, très volatil, bouillant à 21°, de densité 0,8009 à 0°, soluble dans l'eau en toutes proportions, son odeur très spéciale rappelle à grande dilution celle de la pomme, plus concentrée elle est particulièrement suffocante. Les vapeurs d'aldéhyde sont irritantes pour toutes les muqueuses, provoquant le larmolement et la toux.

GÉNÉRALITÉS SUR L'ACTION PHYSIOLOGIQUE DE L'ALDEHYDE ETHYLIQUE

C'est Boutigny⁽¹⁾ le premier qui, dès 1843, dans une note parue au Bulletin de Thérapeutique, puis plus tard dans un travail présenté à l'Académie des Sciences, a attiré l'attention sur les propriétés physiologiques de l'aldéhyde éthylique. « Dans une atmosphère contenant beaucoup d'aldéhyde, j'éprouvais un bien-être tout particulier, lucidité, souplesse, vigueur ». Conclusions assez inattendues pour ceux qui, au moins une fois, ont res-

(1) Boutigny, C. R. Académie des Sciences, 1847, 2^e sem., p. 904.

piré de l'aldéhyde. Boutigny logique jusque dans ses conclusions pratiques, recommande, à titre d'eupnéique, l'aldéhyde dans les maladies chroniques des voies respiratoires.

Poggiale (1) l'année d'après, constate les « propriétés stupéfiantes » de l'aldéhyde. L'inhalation d'aldéhyde est, dit-il, suivie promptement de l'insensibilité la plus complète, l'action est beaucoup plus énergique que pour le chloroforme et l'éther. Chez le chien 45 secondes d'inhalation suffisent pour déterminer la perte totale de la sensibilité, la résolution musculaire et l'immobilité complètes, la fixité oculaire avec dilatation pupillaire maxima, la suspension de la respiration, celle-ci se rétablissant après quelques minutes. Telle est la description résumée que donne cet auteur de l'action physiologique de l'aldéhyde. Sans paraître s'inquiéter de la grave symptomatologie qu'en fait il rapporte, Poggiale conclut en recommandant l'emploi de l'aldéhyde pour l'anesthésie chirurgicale, en raison dit-il de l'économie et de la simplicité de la préparation.

Avec juste raison ces conclusions n'entraînèrent point la conviction des chirurgiens et l'aldéhyde retombe dans l'oubli jusqu'en 1874, époque à laquelle Albertoni et Lussana (2) entreprirent l'étude de son action physiologique et toxique sur le chien, dans un travail d'ailleurs très incomplet et souvent critiquable quant aux coefficients toxiques qu'il fournit, ainsi qu'il nous a été donné de le constater.

(1) Poggiale, *Note sur la propriété stupéfiante de l'aldéhyde*, C. R. Académie des Sciences, 1848, 1^{er} sem, p. 337.

(2) Albertoni et Lussana. *Lo Sperimentale*, 1874.

Il faut l'étude de Cervello sur la paraldéhyde en 1883 (1) pour attirer à nouveau l'attention sur les corps de cette série chimique. Dujardin Beaumetz, à l'occasion de travaux sur la toxicité des alcools, (2) réalise quelques expériences sur la toxicité de l'aldéhyde acétique, son élève L. Coudray dans sa thèse (3), sur la paraldéhyde fournit également à cet égard quelques données sans significations précises. Enfin Albertoni, dans un nouveau mémoire paru en 1888 (4), complète ses travaux antérieurs par une étude sur le sort de l'aldéhyde dans l'organisme, il démontre qu'elle ne subit point d'oxydation dans les tissus et qu'elle semble être éliminée en nature par les poumons et les reins, nous aurons l'occasion d'envisager plus particulièrement ces conclusions, à l'occasion des recherches personnelles que nous avons réalisées sur cette même question. Beaucoup plus tard, Gautrelet (5), d'un point de vue différent il est vrai, publie d'intéressantes recherches sur la toxicité de l'aldéhyde pour le lapin.

Depuis cette époque, en raison sans doute du fait que les thérapeutes, avec juste raison, ne lui accordèrent jamais la confiance à laquelle les incitaient les premières expérimentations, l'aldéhyde n'a donné lieu à aucun nouveau travail. C'est dire que nos connaissances à son égard sont encore relativement assez sommaires.

(1) Cervello. *Ueber die physiologische Wirkung des paraldehyds u. Beitrage z. den studien uber das Chloralhydrat*. Arch. per le scienze mediche, Vol. VI, N° 12; Vol. VII, N° 1. — Arch. f. experim. Path. u. pharm., (1883), 16, p. 265-290.

(2) Dujardin-Baumetz et Audigé *Recherches sur la puissance toxique des alcools*, Paris, 1879, page 185.

(3) L. Coudray. *Recherches sur les propriétés physiologiques et thérapeutiques de la paraldéhyde*. Thèse de Paris, 1884.

(4) Albertoni. *Arch. italiennes de biologie*, 1888, T. I, X., fasc. 2, page 108.

(5) Gautrelet, *C. R. Société de Biologie*, 1895.

TOXICITÉ DE L'ALDÉHYDE ETHYLIQUE.

L'étude de la toxicité de l'aldéhyde éthylique présente de nombreuses difficultés, difficultés qui se retrouvent d'ailleurs pour toutes les aldéhydes acycliques inférieures et qui sont dues à leur action particulièrement irritante pour les tissus : les injections, où qu'elles soient réalisées, sauf les injections intraveineuses, sont extrêmement douloureuses et le facteur douleur apporte un trouble certain à la symptomatologie toxique dont on se propose d'observer le développement. La voie d'ingestion stomacale est chez le chien souvent également irréalisable, car très rares sont les cas où l'animal n'exonère pas par des vomissements répétés, la plus grande part, sinon la totalité de la substance. L'action sur la muqueuse stomacale est d'ailleurs si violente que fréquemment les matières vomies contiennent du sang. Ces inconvénients nous ont fait abandonner cette méthode chez le chien. Chez le lapin, animal qui ne vomit pas, nous l'avons au contraire employée dans certains cas particuliers avec succès. Chez le chien nous avons utilisé concurremment, la voie d'absorption pulmonaire par inhalation et la voie d'injection intraveineuse. Cette dernière ayant été également utilisée chez le lapin. Pour les petits animaux de laboratoire, les voies d'injections sous cutanées ou intra-péritonéales ont été seules employées.

La symptomatologie toxique et la grandeur des doses toxiques varient évidemment avec les voies de pénétration de l'aldéhyde dans l'économie, mais fait intéressant, quoique facile à expliquer, ces différences sont ici beau-

coup moins accusées que pour des toxiques comme les substances minérales ou les sels d'alcaloïdes, c'est qu'en effet ce qui détermine les différences d'action et de toxicité suivant la voie d'introduction c'est que pour chacune de ces voies la diffusion de la substance dans l'organisme se réalise plus ou moins rapidement ou plus ou moins complètement. Dans le cas de l'aldéhyde, la substance est douée d'une telle volatilité que, à très peu près, la diffusion est dans tous les cas identique et s'effectue avec une très grande rapidité. Nicloux a signalé des phénomènes de même ordre en ce qui concerne la propriété de dispersion dans l'organisme de l'alcool éthylique.

Cette diffusion très rapide, fait sur lequel nous aurons l'occasion de revenir à propos de l'étude de la répartition de la substance dans l'organisme, imprime à l'action physiologique de l'aldéhyde un de ses caractères les plus importants : l'extrême brutalité, liée à la rapidité et à la généralisation de son action, tous les centres semblant, même à doses moyennes, être d'emblée atteints.

On peut ainsi résumer le tableau symptomatique auquel donne lieu chez le chien l'injection d'une dose fortement toxique d'aldéhyde.

Dix à vingt secondes après la fin de l'injection, quelquefois après quelques efforts respiratoires violents, mais souvent aussi brusquement, la respiration s'arrête en inspiration forcée, une anesthésie totale, généralisée est réalisée, avec abolition complète de toutes les formes de la réflexivité, flaccidité absolue de tout le système musculaire. Le cœur après une courte phase d'accélération se ralentit en perdant graduellement de sa force impulsive et enfin s'arrête, quelques instants, 30 à 100 secondes

après la respiration. La mort est donc survenue à peine en 2 à 3 minutes.

Aucune variante importante ne s'observe à ce tableau symptomatique, la dose efficace atteinte, les augmentations qu'on lui peut faire subir ne modifient que de peu l'évolution. Pour les doses nettement inférieures à la dose toxique, il ne survient pas de syncope respiratoire, on note seulement du ralentissement avec périodes d'apnée plus ou moins prolongées, dyspnée avec efforts inspiratoires, mais le tout relativement de courte durée. Pour les doses toxiques liminaires la syncope respiratoire manque ou survient suivant les susceptibilités individuelles, entraînant presque à coup sûr la mort si elle est franche, permettant au contraire le plus souvent la survie si elle est entrecoupée d'efforts respiratoires assez fréquents. La mort rapide par l'aldéhyde survient donc toujours par syncope respiratoire, mais il y a lieu d'opposer à ces faits les cas où la mort ne survient que plus tardivement, l'aldéhyde en effet n'échappe pas aux lois maintenant connues, qui régissent les conditions déterminantes de la mort par les substances hypnoanesthésiques générales. On sait qu'elles peuvent en particulier arrêter les fonctions vitales dès le début de leur action à des doses à ce moment relativement très minimales par syncopes réflexes. C'est le cas, que pour l'aldéhyde nous venons déjà d'envisager. Pour nombre de ces substances, chloroforme et autres, la syncope dans ces conditions est cardiaque, il est intéressant de signaler que pour l'aldéhyde elle est au contraire toujours respiratoire. On retrouve d'ailleurs, sans que ce fait puisse étonner, la même action pour le chloral.

Il y a lieu, à cette action mortelle du début de la pénétration des hypnoanesthésiques dans l'organisme, d'opposer la mort du fait de la paralysie des centres liée à la saturation toxique qu'ils subissent par ces substances.

Dans ce cas la mort survient beaucoup plus tardivement, on peut observer le développement de cette action toxique lente en faisant inhaler l'aldéhyde avec de grandes précautions au début, afin d'éviter la syncope respiratoire mortelle. Lorsque l'animal est déjà sous l'influence de l'action hypnoanesthésique de la substance, l'inhalation peut être poussée plus à fond, l'animal supporte, durant un temps plus ou moins long, la pénétration du toxique, puis surviennent des troubles de la respiration, arrêts transitoires, périodes d'apnée, respiration périodique de Cheynes Stokes, qui sont bientôt suivis de l'arrêt définitif, le cœur continuant à battre quelques minutes encore.

La mort due à l'aldéhyde et survenant par syncope respiratoire primitive dépend d'un phénomène d'inhibition réflexe. La mort tardive survient très certainement, semble-t-il, par deux mécanismes différents. Le plus souvent l'animal étant tombé dans le coma le plus profond dès l'injection, continue à vivre ainsi de cette vie ralentie jusqu'au moment où survient l'arrêt de toutes les grandes fonctions organiques, arrêt qui débute encore ici aussi par la respiration. Il semble que pendant la période de coma, peu à peu les centres se saturent progressivement de toxique, si bien, qu'après un temps, lorsque la saturation a été suffisante, il en résulte une incapacité fonctionnelle définitive : c'est le moment de la mort. Au contraire dans certains cas la dose étant sans doute plus faible, l'animal ne succombe point aussi vite,

les fonctions sont mêmes suffisamment respectées pour qu'une notable part de l'aldéhyde soit éliminée, mais la mort survient tardivement, quarante huit heures plus tard dans certains cas, vraisemblablement du fait de lésions cellulaires toxiques.

On observe en effet le plus souvent dans ces cas des phénomènes congestifs intenses du côté des poumons, l'examen histologique montre de l'oedème périvésiculaire, avec gonflement de l'endothélium, hémorragies capillaires, infiltration leucocytaire péribronchique. On conçoit que les doses nécessaires pour déterminer la mort par des mécanismes aussi différents que ceux que nous venons de rapporter soient très éloignées les unes des autres. Nous avons essayé d'évaluer ces doses pour les animaux de laboratoire les plus couramment employés, mais il importe de dire que l'évaluation de la dose toxique susceptible de déterminer la mort par syncope respiratoire primitive ne représente qu'une donnée assez variable, le facteur individuel, propre à chaque animal, influant grandement. Au contraire la dose mortelle par saturation toxique de l'organisme constitue une base d'appréciation et de comparaison beaucoup plus rigoureuse.

Coudray, de deux expériences, effectuées sur la grenouille et citées dans sa thèse conclut que la dose toxique d'aldéhyde pour cet animal est comme pour le chien (dose admise par Dujardin Beaumetz) de 1 gramme par kilogramme (0,001 par gramme). Nous avons répété ses propres expériences aux doses mêmes qu'il a utilisées par injection dans le sac lymphatique dorsal et avons vérifié qu'à la dose de 1 gramme la mort survenait en 20' à 30', mais, des expériences plus nombreuses nous ont permis de

TABLEAU N° I.

Toxicité de l'aldéhyde éthylique pour la grenouille.

N°	Titre de la solution de CH^3CHO	Dose de CH^3CHO par gramme d'animal	Survie	Mort	Observations
I	2 ‰	0 gr. 00065	+	0	Mort apparente après 15 minutes.
II	2 ‰	0 gr. 00075	+	0	Mort apparente après 2 heures.
III	4 ‰	0 gr. 00085	0	+	Mort en 4 heures.
IV	5 ‰	0 gr. 00095	0	+	Mort en 25 minutes.
V	10 ‰	0 gr. 0015	0	+	Mort en 10 minutes.
VI	10 ‰	0 gr. 0025	0	+	Mort en 7 minutes.

constater que la mort survenait également pour des doses plus faibles et que le coefficient toxique indiqué par cet auteur et basé d'ailleurs sur un nombre trop restreint d'épreuves, était trop élevé. Il résulte de notre expérimentation (Tableau n° 1) que la dose toxique liminaire par kilog. est pour la grenouille d'environ 0 gr. 85 (0 gr. 00085 par gramme).

On observe dans l'action de l'aldéhyde éthylique sur les animaux à sang froid ce fait intéressant, que jamais la mort ne survient brusquement comme chez les mammifères. Ceci tient à ce que chez ces animaux la respiration pulmonaire peut être arrêtée, et chez la grenouille l'aldéhyde arrête la respiration aussi rapidement que chez les mammifères, sans que la mort en soit la conséquence immédiate ; la respiration cutanée assurant une suppléance suffisante. Il résulte de ce qui précède que chez ces animaux la dose toxique ne correspond plus à la dose mortelle d'arrêt respiratoire, mais à la dose mortelle d'arrêt cardiaque. Le chiffre de 0 gr. 85 par kilog exprime donc cette toxicité spéciale. Il est intéressant de remarquer que comparativement à la dose d'arrêt cardiaque des mammifères elle est relativement minime. La grenouille présenterait de ce point de vue une sensibilité particulièrement grande à l'aldéhyde éthylique.

Pour la souris, la dose provoquant la mort par syncope respiratoire est aux environs de 1 gr. 75 par kilog, pour le cobaye de 1 gr. 20, pour le lapin elle est beaucoup plus faible et n'atteint que les environs de 1 gramme.

Chez le chien la dose susceptible de déterminer par voie d'injection intra-veineuse la mort par syncope respiratoire est aux environs de 0 gr. 14 par kilog

TABLÉAU N° II.

Doses toxiques d'éthanol déterminant la mort chez le chien par syncope respiratoire.

N°	Mode d'injection	Doses par kilog d'animal	Concentration dans le sang p. 100 cc.	Résultat	Observations
I	Injection intra-veineuse rapide.	0 gr. 16	0 gr. 0046	Mort	Syncope respiratoire et mort apparente immédiate. Mort du cœur quelques minutes plus tard.
II	Id.	0 gr. 44	0 gr. 0049	Mort	Id.
III	Id.	0 gr. 42	0 gr. 0039	Survie	Troubles respiratoires, apnée prolongée, rétabli assez rapidement.

Tableau, n° II). Cet animal serait donc de ce point de vue le plus sensible de tous les animaux de laboratoire à l'action de l'éthanal. Si on détermine par la méthode de dosage que nous avons utilisée, quelles sont, au cours de diverses expériences, les concentrations sanguines en aldéhyde au moment de la syncope et quelle est la concentration nécessaire pour que celle-ci survienne, on trouve que généralement le sang contient à ce moment environ 0 gr. 0046 à 0 gr. 005 d'aldéhyde o/o. Par contre la concentration de 0 gr. 0039 à peine plus faible ne semble pas susceptible d'entraîner d'accidents. Ces données s'appliquent aussi bien au cas où l'éthanal pénètre dans l'organisme par voie respiratoire que par injection. Ces chiffres sont évidemment relatifs et peuvent varier d'un sujet à un autre en fonction de l'état de la réflectivité qui favorise plus ou moins l'apparition de la syncope. Beaucoup plus fixes sont les quantités d'aldéhyde nécessaires pour déterminer la paralysie bulbaire.

Il importe, lorsqu'il s'agit d'une substance aussi volatile que l'aldéhyde éthylique, pour connaître exactement les quantités qui participent dans l'organisme à une action toxique ne s'exerçant point de façon immédiate comme précédemment de déterminer les quantités de substance qui s'échappent par voie d'exhalation pulmonaire entre le moment de l'injection et celui de la mort. En raison de cette nécessité, nous avons réalisé sur un certain nombre de chiens, un ensemble d'expériences destinées à effectuer cette détermination.

L'aldéhyde éthylique a été introduite dans la circulation en solution à 5 o/o dans le sérum physiologique, par la veine saphène. Cette introduction très ménagée au

TABEAU N° III.

NOM de l'animal	Quantité de CH ³ CHO injectée par kilog en gr.	Quantité exhalée par voie pulmonaire en gr.	Quantité restante dans l'organisme en gr.	OBSERVATIONS
<i>Fino?</i> 40 ^k 100	0,5049	0,0634	0,4415	Durée de l'expérience du début de l'injection au moment de la mort = 1 ^h 44'
<i>Madelon</i> 11 ^k 200	0,60	0,0902	0,5098	= 1 ^h 28' — 23 —
<i>Tino</i> 44 ^k 200	0,57	0,091	0,479	= 1 ^h 40' —
<i>Froufrou</i> 8 ^k 200	0,624	0,111	0,513	= 1 ^h 23
<i>Fute</i> 9 ^k 800	0,398	0,0611	0,3369	= 35'
<i>Poilu</i> 41 ^k 700	0,62	0,1141	0,5059	= 1 ^h 20'

début, de façon à éviter toute syncope d'inhibition a été ensuite poursuivie jusqu'à la mort de l'animal. Durant tout ce temps, celui-ci par le jeu d'une canule à double soupape a rejeté l'air expiré vers des séries de flacons barboteurs — (Voir pour le détail le chapitre consacré à l'étude de l'élimination pulmonaire) — où il s'est débarrassé de l'aldéhyde dont il était chargé. Cette aldéhyde a été ultérieurement dosée dans chaque barboteur. — On trouvera dans le tableau n° III les résultats de 6 expériences.

Les doses injectées ayant déterminé la mort ont varié de 0 gr. 395 par kilog à 0 gr. 624 — Si on tient compte des quantités d'aldéhyde ayant quitté l'organisme par exhalation pulmonaire, les quantités restant dans l'organisme représentent les doses efficaces toxiques pour le chien, — elles ont varié entre 0 gr. 3369 et 0 gr. 5098 par kilog, soit un chiffre moyen de 0 gr. 4233. — Il importe de remarquer à l'occasion des recherches qui précèdent que l'exhalation pulmonaire est si minime qu'elle modifie de très peu la grandeur des doses toxiques simplement calculées d'après les quantités injectées dans l'organisme, aussi au cours de ce travail ne sera-t-il plus tenu compte de ce facteur.

ACTION HYPNOANESTÉSIQUE DE L'ALDÉHYDE ÉTHYLIQUE

L'aldéhyde éthylique possède un pouvoir hypnoanesthésique, fait qui a été signalé par les premiers auteurs qui ont expérimenté sur cette substance. (Boutigny en

1883, Poggiale en 1844). Nous avons même rappelé que faute d'une étude approfondie, ils avaient cru devoir recommander cette substance aux chirurgiens qui, à cette époque contemporaine des débuts de l'anesthésie chirurgicale découverte par Morton et Horace Wells, étaient à la recherche d'un anesthésique plus satisfaisant que ceux jusque-là proposés.

L'action hypnoanesthésique de l'aldéhyde peut être facilement mise en évidence, soit en faisant respirer ses vapeurs par un animal, soit ce qui revient relativement au même, en faisant lentement pénétrer de façon continue une solution diluée d'aldéhyde dans la circulation générale.

Le chien, qui constitue l'animal de choix pour cette étude, peut être aisément soumis à l'influence des vapeurs d'aldéhyde en utilisant le masque et le dispositif habituellement employés pour l'anesthésie générale par l'éther ou le chloroforme. Nous avons par ce procédé réalisé un certain nombre d'anesthésies.

Les débuts de l'inhalation s'accompagnent de symptômes de suffocation; étouffements, toux spasmodique incessante; simultanément surviennent des phénomènes d'excitation extrêmement marqués: agitation, cris, aboiements, on constate en même temps une augmentation très particulière du pouvoir réflexe bulbo-médullaire. Cette phase d'excitation est beaucoup plus accusée que pour l'éther ou le chloroforme; sa durée est en fonction inverse de la quantité d'aldéhyde inhalée, mais on ne peut essayer sans danger de la raccourcir en augmentant la quantité des vapeurs, car ceci crée aussitôt les risques les plus grands d'une syncope respiratoire mortelle. La

respiration est très prématurément troublée, avant toute hypnoanesthésie, souvent tout d'abord elle s'arrête, puis après une période d'apnée assez courte, reprend extrêmement faible, très accélérée, présentant fréquemment le type périodique de Cheyne-Stokes avec phases intercalaires d'apnée plus ou moins longues. L'expiration est très saccadée, active et semble difficile, l'animal tousse violemment, enfin l'anesthésie continuant, la respiration reprend de l'ampleur, l'accélération disparaît et pendant tout le cours de la narcose, elle se maintient régulière, calme, plus profonde qu'à l'état normal. En même temps que ces phénomènes se déroulent, l'hypnoanesthésie s'installe. Elle manifeste son approche par la sédation que progressivement elle apporte aux désordres respiratoires, l'animal devient de plus en plus calme, cesse de se défendre, perd peu à peu conscience; les étapes habituelles et progressives pour une anesthésie ménagée; somnolence, sommeil léger, puis profond, sont ici toujours fusionnées, l'animal tombe d'emblée, même pour des doses faibles presque limites, dans un sommeil presque comateux, impressionnant. La résolution musculaire s'accuse progressivement pour devenir bientôt complète, les réflexes sont abolis, le réflexe cornéen des premiers. La sensibilité émoussée dès le début disparaît rapidement. L'action anesthésique générale de l'aldéhyde éthylique, dont les faits qui précèdent sont la signature, constitue un des caractères physiologiques important de cette substance, contrairement à l'affirmation qu'a formulée à cet égard Coudray. Nous envisagerons plus particulièrement cette propriété à l'occasion de la comparaison intéressante qu'il y a à ce sujet à faire entre l'aldhéhyde

et la paralaldéhyde. L'action anesthésique est généralement très marquée, mais surtout extrêmement précoce dans son apparition. On trouve une preuve de ce pouvoir anesthésique dans le fait que la pression sanguine ne subit aucune modification appréciable, même si on exerce des excitations violentes et brutales sur un nerf sensitif. L'expérience suivante en fournit la démonstration.

« *Polux* » chien 10 kilogs. — Inscription de la pression artérielle carotidienne, inhalation au masque de vapeurs d'aldéhyde jusqu'à sommeil et abolition de la réflectivité.

Valeur initiale de la pression $16^{\text{cm}},5$. Hg.

A. — Section du sciatique. P. A. = $16^{\text{cm}},5$ — 17^{cm} .

B. — Excitations électriques. — Intensité. Ecartement des bobines = 15 — 10 — 5 — 0 P A. = 17^{cm} .

C. — Ecrasement du sciatique = $16^{\text{cm}},5$.

Cette action anesthésique est intéressante à considérer car on sait qu'en ce qui concerne le chloral, dérivé de l'aldéhyde éthylique, Claude Bernard (1875) puis Gubler avaient avancé qu'il ne possédait qu'un pouvoir hypnotique à l'exclusion de toute action anesthésique; cette opinion trop absolue est infirmée par les faits, on sait qu'à dose suffisante, il constitue une anesthésique général vrai, le qualificatif étant pris dans son acception la plus complète. L'aldéhyde possède-t-elle à un degré plus élevé que le chloral cette propriété de suppression de toute sensibilité? c'est une question qui mériterait une étude particulière.

Lorsque l'apport de la substance anesthésique est réglé pour l'entretien régulier du sommeil, le moindre ralentissement amène un réveil très rapide, quasi instantané. Si on cesse l'inhalation, après un temps très court,

l'animal peut être mis sur ses pattes, s'y tient et ne semble qu'être légèrement hébété. Notons qu'on n'observe, même chez le chien chez lequel les réflexes émisants sont cependant si faciles, aucun vomissement secondaire.

Si on continue l'inhalation de l'aldéhyde jusqu'à la paralysie bulbaire, celle-ci s'annonce par la réapparition des troubles de la respiration, qui devient irrégulière, diminue progressivement d'amplitude au point de devenir à peine perceptible, puis bientôt s'arrête. Le cœur, *ultimum moriens*, ne s'arrête que quelques instants, souvent 2 à 3 minutes après la respiration. Il suffit d'ailleurs, durant tout ce temps de survie cardiaque, de réaliser la respiration artificielle pour en très peu de temps rendre la reprise de la respiration spontanée possible.

Un point particulièrement important à signaler dans l'histoire du pouvoir anesthésique de l'aldéhyde, c'est l'exiguité de ce qui a été appelé par Claude Bernard et ses élèves la zone maniable d'un anesthésique. Lorsqu'un sujet est à la phase chirurgicale d'une anesthésie générale, c'est-à-dire à cette période où l'ensemble des manifestations de la vie de relation sont abolies, mais où la totalité des fonctions de la vie végétative sont respectées, ce qui exclut tout danger ; pour passer de cet état à celui où les fonctions végétatives commenceront à être atteintes et où le danger de mort apparaîtra, on peut être obligé, suivant l'anesthésique, d'augmenter de façon très différente la concentration de la substance dans l'organisme. S'il suffit d'une très légère augmentation, on dit que la zone maniable de l'anesthésique considéré est peu étendue, si au contraire il existe une différence notable entre la concentration qui crée l'état d'hypnoanesthésie

chirurgicale et la concentration qui commence à entraver le jeu des fonctions du bulbe, la zone maniable est large, on comprend du point de vue pratique toute l'importance de cette notion. Pour l'aldéhyde éthylique lorsque l'anesthésie est obtenue et alors qu'on est très loin de la saturation ultime qui produira la mort, il suffit qu'on élève un peu brusquement, mais de façon cependant minime la concentration de l'anesthésique dans le sang pour que des accidents mortels surviennent; accidents sans doute liés au jeu d'un mécanisme assez complexe, d'ordre réflexe, puisqu'il suffit sinon pour les éviter totalement au moins pour les atténuer de réaliser préalablement la section des pneumogastriques ou d'atropiniser l'animal. La zone maniable est donc pour l'aldéhyde éthylique, extrêmement étroite et c'est ce qui autorise avec beaucoup d'autres raisons, malgré les opinions de Boutigny ou de Poggiale à rejeter cette substance de l'emploi thérapeutique. Nous indiquerons plus loin l'ordre de grandeur d'augmentation des concentrations sanguines qu'il suffit de réaliser pour déclencher l'apparition d'accidents toxiques.

DÉTERMINATION DE LA DOSE HYPNOTIQUE D'ALDÉHYDE ÉTHYLIQUE CHEZ LES ANIMAUX

La dose hypnotique est la dose qui provoque le sommeil. En fait il est difficile du point de vue physiologique de déterminer le moment précis où un animal passe de l'état de veille à l'état de sommeil; il s'agit en effet, sui-

vant les doses, d'actions progressivement et insensiblement croissantes pour lesquelles il est peu facile d'établir un critérium permettant de décider du moment exact où l'action désirée est réalisée. Nous avons arbitrairement choisi, pour le chien, comme élément de décision, la non réaction du sujet à une impression auditive toujours identique, à laquelle cet animal réagit le plus souvent : le sifflet. A ce bruit le chien en état de veille ou de simple somnolence lève toujours la tête, à une période plus avancée du sommeil, l'animal ne relève que les oreilles ; il n'y a plus de réaction pour le sommeil profond. Chez les autres animaux la constatation des phénomènes objectifs caractérisant le sommeil semble être le seul moyen de contrôle utilisable de l'action hypnotique.

Un certain nombre d'expériences nous ont permis d'évaluer avec une rigueur suffisante la dose d'aldéhyde déterminant l'hypnoanesthésie. Cette action n'est point dissociable, comme elle peut l'être pour l'éther et le chloroforme, où on peut nettement distinguer des phases d'action hypnotique et anesthésique et où on peut fixer les doses susceptibles de déterminer l'une ou l'autre de ces manifestations. Ici, dominée par ce caractère d'action physiologique si spécial de l'aldéhyde éthylique, sur lequel nous avons déjà insisté et qui est conditionné, croyons-nous par la volatilité extrême de ce corps ; l'hypnoanesthésie est d'emblée généralisée, et si on essaye d'utiliser une dose inférieure elle est alors le plus souvent insuffisante. Une seule dose hypnotique et anesthésique peut donc être considérée ; par voie d'ingestion, elle n'a pu être déterminée en raison du réflexe émétisant qui ne manque jamais de se produire ; par voie d'inha-

TABIEAU N° IV.

Nom de l'animal	Quantités d'aldehyde inhalees en gr.	Quantités d'aldehyde exhalées en gr.	Quantités d'aldehyde en circulation dans l'org. misme par kilog. d'animal en gr.	Observations
—	—	—	—	—
<i>Bernard</i> 45 kilogs	15,42	42,4185	0,1801	Sommeil et anesthésie. Résolution musculaire. Réflexes abolis.
<i>Pinson</i> 42*500	42,24	40,0875	0,1698	Id.
<i>Julie</i> 40*200	40,75	8,8080	0,1904	Id.

lation trachéale elle a pu être établie rigoureusement en utilisant la technique expérimentale que nous avons précédemment décrite et qui permet d'apprécier les quantités ayant échappé à l'absorption. Cette dose ainsi que le prouvent les expériences rapportées au tableau n° IV est d'environ 0 gr. 18 par kilog d'animal.

Les quantités minimales d'aldéhyde éthylique déterminant par voie d'injection intraveineuse lente et continue, une action hypnoanesthésique, compte étant tenu des pertes de substance active par voie d'exhalation pulmonaire, sont plus élevées quoique comparables aux précédentes. C'est ainsi que par kilog d'animal on doit en moyenne par cette voie faire pénétrer 0 gr. 26 au lieu de 0 gr. 18 par voie d'inhalation pulmonaire. Ces résultats sont conformes à ceux obtenus du même point de vue pour l'éther et s'expliquent aisément. Par voie d'inhalation pulmonaire, le sang est, aussitôt qu'il s'est chargé de substance anesthésique après son passage par le cœur, dirigé vers les centres nerveux, au contraire, par voie d'injection intraveineuse, il gagne d'abord le cœur puis le poumon, revient au cœur et enfin seulement gagne les tissus nerveux, or le poumon non seulement élimine mais surtout fixe une part importante d'anesthésique. La différence entre la dose hypnotique par voie d'inhalation et par voie d'injection intra-veineuse est légèrement plus élevée, quand contrairement à la technique suivie dans nos expériences on ne tient pas compte de l'exhalation pulmonaire, car à la perte résultant de la fixation d'anesthésique par le tissu pulmonaire s'ajoute celle résultant de l'activité respiratoire.

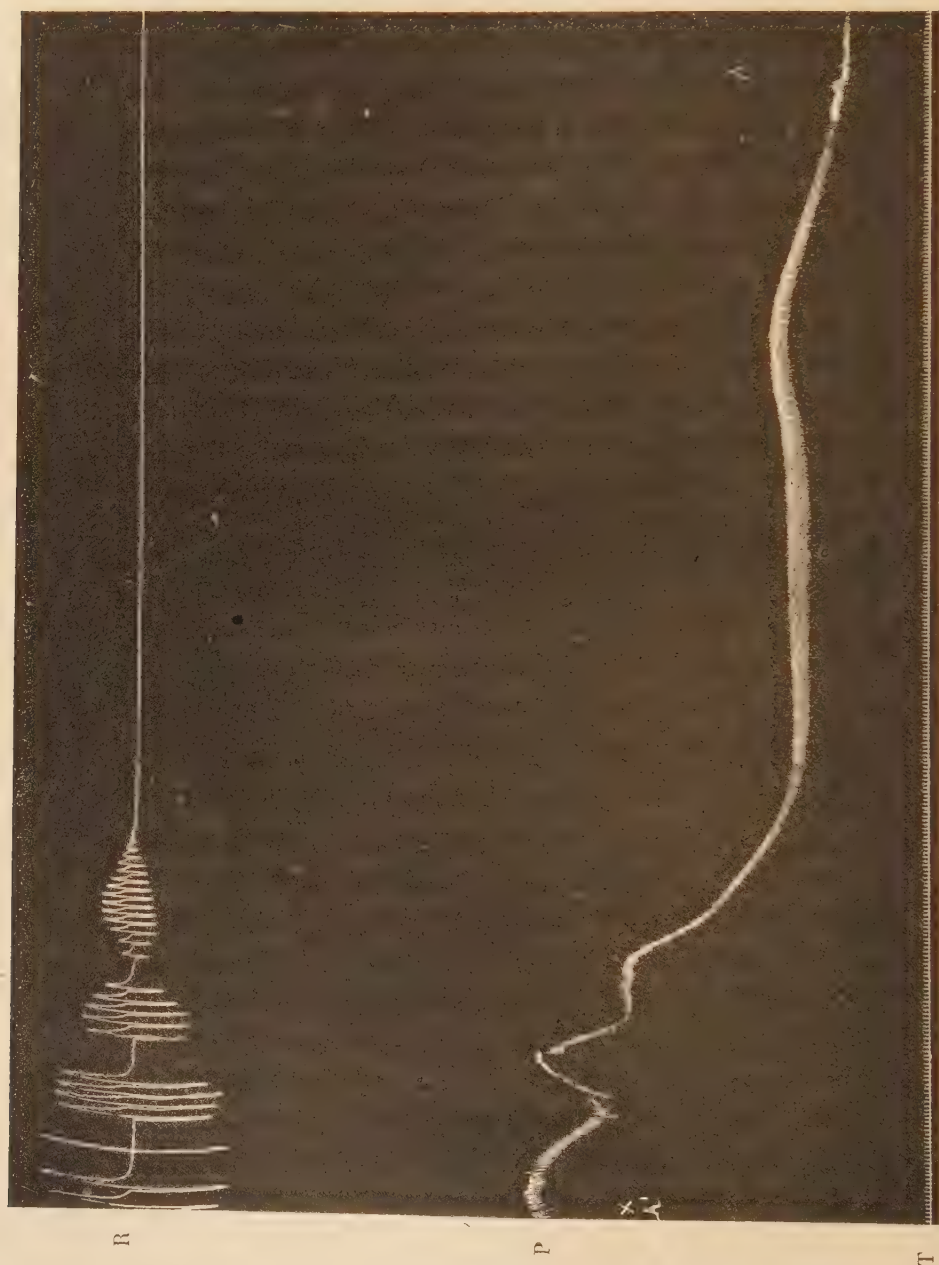
Par voie d'injection chez la grenouille, les doses

hypnotiques sont d'environ 0 gr. 40 à 0 gr. 55 par kilog. Chez la souris, la même dose ne produit aucune réaction, pour 0 gr. 45 on constate une légère hébétude et une augmentation minime jusqu'à 0 gr. 55 donne d'emblée lieu à un sommeil comateux avec état de mort apparente. Chez le cobaye, les doses semblent identiques, mais le sommeil est rarement réalisé; le plus souvent on passe d'une dose inefficace à une dose mortelle avec pseudo sommeil comateux agonique. Chez le lapin, par voie d'injection il en est de même, par contre cet animal ne vomissant pas, la voie d'ingestion peut être utilisée avec avantage. Dans ce cas l'ingestion de 0 gr. 35 par kilog détermine un sommeil profond avec abolition de tous les réflexes.

ACTION DE L'ALDÉHYDE ÉTHYLIQUE SUR LA RESPIRATION

L'aldéhyde éthylique agit de façon particulièrement active sur les phénomènes de la respiration. Au début de son action elle est susceptible de déterminer l'arrêt définitif des mouvements respiratoires (Graphique n° I). Cette syncope respiratoire étant, par le moment de son apparition, comparable aux syncopes laryngo réflexes qui surviennent au début de l'anesthésie générale par le chloroforme. Le point de départ de ce réflexe d'inhibition réside sans doute en des points différents des territoires de la sensibilité générale, il survient en effet aussi facilement, que la substance soit introduite par voie d'inhalation que

Graphique n° I. — Réduction 1/3.



R = Respiration. — Pneumographe de Verdin. — Syncope respiratoire mortelle.
P = Pression carotidienne.
T = Temps en secondes. — La ligne T indique le zéro du manomètre.
Chien 18 kilogs. — A' Injection intraveineuse d'aldéhyde éthylique.
0 gr. 30 par kilog.

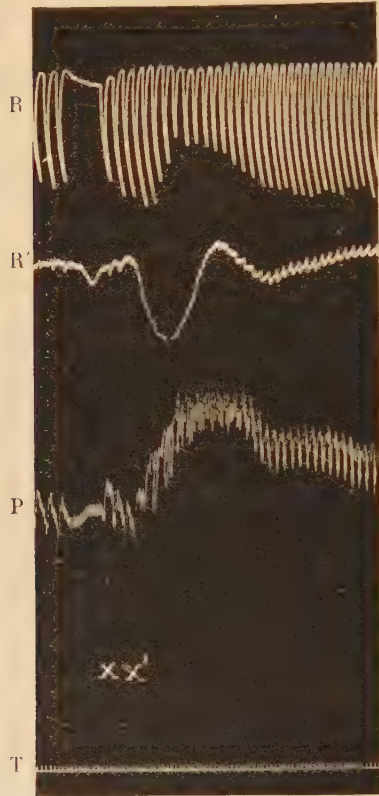
par voie d'introduction directe dans la circulation générale. On pourrait supposer, en raison du fait, bien établi pour les anesthésiques généraux comme le chloroforme, que le plus souvent le point de départ de ce réflexe se trouve dans les terminaisons sensibles du trijumeau ou du laryngé supérieur, que dans le cas particulier de l'aldéhyde il en est de même. Nous pensons plutôt que le point d'excitation de la sensibilité doit être ici localisé dans le parenchyme pulmonaire lui-même, l'aldéhyde introduite par voie intraveineuse arrivant directement en premier lieu à ce tissu. Ce qui tend à confirmer cette interprétation c'est que la section basse du pneumogastrique, nerf sensible des poumons, ou l'atropinisation, qui constitue une véritable section physiologique de ce nerf, supprime l'apparition du réflexe inhibiteur.

La syncope respiratoire ou l'arrêt transitoire de la respiration qui marque le début de l'action de l'aldéhyde s'effectue en inspiration forcée (Graphique n° II n° III), fait qui est encore en faveur de l'origine intra-pulmonaire du réflexe inhibiteur, on sait en effet comme l'a le premier montré Traube (1847) et comme l'a confirmé sans d'ailleurs connaître les travaux antérieurs du physiologiste allemand, Claude Bernard en 1852, que les excitations fortes du bout central d'un nerf vague déterminent fréquemment l'arrêt respiratoire en inspiration et plus rarement, croyons-nous, en expiration (Budge, Eckhardt 1854). L'arrêt en inspiration qui survient toujours à l'occasion de la syncope respiratoire du début de l'action de l'aldéhyde éthylique est intéressant à opposer à l'arrêt en expiration qui ainsi que nous aurons l'occasion de le montrer ultérieurement s'observe toujours

lorque la mort respiratoire survient par paralysie bulbair, liée à la saturation de l'organisme par l'aldéhyde.

Lorsque l'excitation des terminaisons du pneumogas-

Graphique n° II. — Réduction 1/2.



R = Respiration (Pneumographie de Verdin).

R' = Rein.

P = Pression carotidienne. La ligne des Temps indique le zéro du manomètre.

T = Temps en secondes.

Chien 12 kilogs. — XX'. Injection intravcineuse d'aldéhyde éthylique, 0 gr. 20 par kilog (L'injection a été faite quelques secondes avant le moment indiqué en XX').

trique par l'aldéhyde est moins violente, elle détermine la simple accélération du rythme respiratoire que nous avons déjà eu l'occasion de signaler comme caractère de

début de l'action physiologique de cette substance. Cette accélération est de courte durée, dès que l'hypnoanesthésie survient, elle fait place à un ralentissement marqué.

Lorsque l'anesthésie est confirmée, les terminaisons du vague cessent de percevoir les excitations qu'elles subissent, le centre respiratoire a perdu de son excitabilité et la respiration prend le type lent, régulier, à inspirations amples et prolongées, à expirations brusques, type comparable, quoique à un moindre degré, à celui qu'on observe immédiatement après section au cou des deux pneumogastriques.

L'action anesthésique que l'éthanal exerce sur le centre respiratoire débute comme toutes les actions de ce genre par une phase nette d'hyperactivité. C'est ainsi que chez le chien, dont la respiration est si souvent physiologiquement extrêmement irrégulière dans son rythme comme dans son amplitude, il suffit de petites quantités d'aldéhyde pour régulariser immédiatement son ampleur et sa vitesse. Les autres aldéhydes, propionique, butylique ou valérique déterminent le même phénomène.

La mort bulbaire par saturation toxique de l'organisme par l'éthanal s'annonce également toujours par l'apparition de troubles respiratoires, et elle survient par arrêt de cette fonction. Dans ce cas, le mécanisme de cet arrêt et ses manifestations objectives sont différents de ceux qui déterminent la syncope respiratoire de début. La mort survient ici par paralysie du centre bulbaire de la respiration, dont l'excitabilité diminuant progressivement devient bientôt insuffisante pour lui permettre d'assurer ses fonctions. Après quelques modifications du rythme, une diminution progressive de l'amplitude, l'arrêt survient

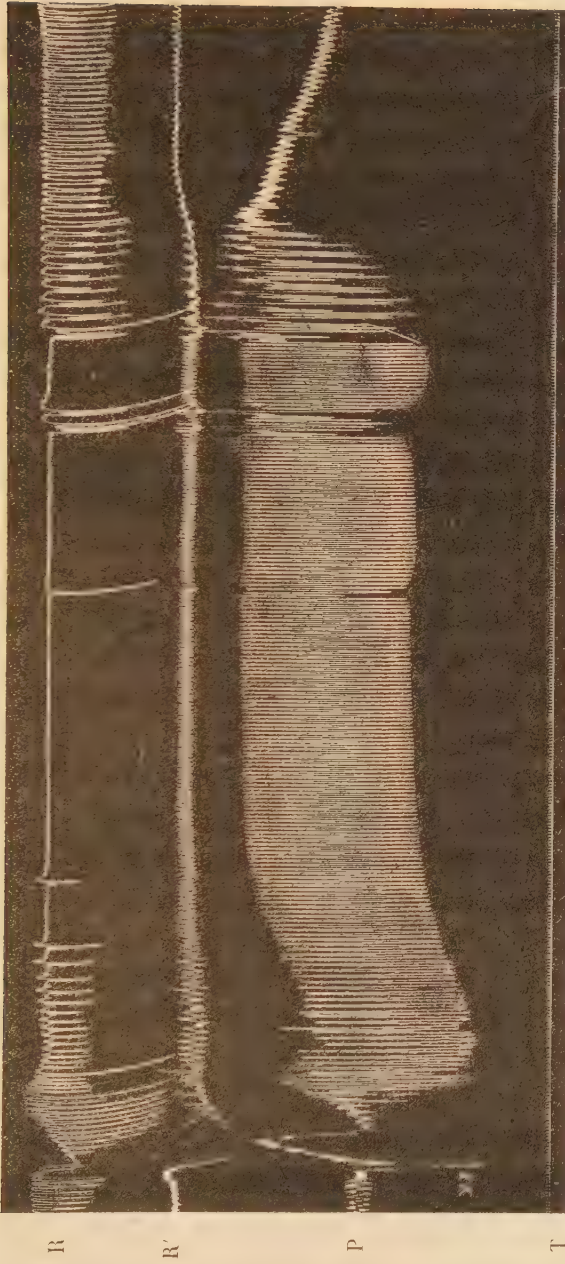
cette fois en expiration contrairement au cas précédent. La vagotomie, l'atropinisation sont sans influence sur son apparition et sans action sur l'importance des doses d'éthanal nécessaires pour le déterminer, il ne saurait en effet s'agir étant données les conditions expérimentales. d'un arrêt d'origine réflexe, c'est un arrêt par anergie progressive, par paralysie.

Nous ne rapporterons ici aucun chiffre sur les doses d'éthanal susceptibles de déterminer les modifications respiratoires que nous venons d'analyser et plus particulièrement les modalités d'arrêt de la respiration que nous venons d'étudier. La connaissance des doses suffisantes pour déterminer ces phénomènes nous est exactement fournie par celle des quantités nécessaires pour déterminer la mort, puisque c'est par ce mécanisme même, ainsi que nous l'avons montré dans une étude antérieure, que cette dernière survient. Il suffira donc à cet égard de se reporter aux tableaux précédemment fournis sur la toxicité de l'aldéhyde (tableaux n^{os} I, II et III).

ACTION DE L'ALDÉHYDE ETHYLIQUE SUR LA CIRCULATION

Action sur le cœur.

Si on injecte avec précaution par voie intraveineuse des doses d'éthanal insuffisantes pour déterminer des modifications respiratoires susceptibles d'entraîner la mort (0 gr. 10 par kilog), on ne note que de minimales modifications de la mécanique cardiaque. Par contre pour les



R = Respiration (pneumographe de Verdin).

R' = Rein.

P = Pression artérielle. La ligne des temps T indique le zéro du manomètre.

T = Temps en secondes.

Cheva : 13 kg 500. — Injection intraveineuse d'alcalide éthylique, 0 gr. 20 par

kilogr. — Arrêts respiratoires en inspiration forcée. — Grandes oscillations de

P. A. liées aux contractions énergiques de défense du cœur

doses plus élevées (0 gr. 15 — 0, 20 par kilog) qui provoquent des troubles respiratoires il survient des réactions de défense très marquées de la part de cet organe, accélération, augmentation de la valeur d'impulsion cardiaque. Le graphique n° III est à cet égard démonstratif.

L'action propre de l'aldéhyde éthylique sur le cœur ne s'observe de façon manifeste que pour des doses relativement très supérieures aux doses actives vis-à-vis de la respiration. Ce fait implique la nécessité absolue pour étudier les manifestations cardiaques dues à l'action de l'éthanal de protéger l'animal contre les accidents respiratoires qui ne manqueraient pas de survenir aux doses utilisées, en le soumettant à la respiration artificielle.

L'injection intraveineuse chez le chien d'une dose de 0 gr. 30 par kilog d'animal, détermine presque immédiatement la fibrillation des oreillettes et un ralentissement très marqué des contractions ventriculaires qui sont en même temps très affaiblies; ceci ne dure généralement, pour cette dose, que quelques secondes, des contractions ventriculaires plus énergiques, irrégulières surviennent bientôt, leur ampleur augmente progressivement, leur rythme devient de plus en plus régulier et après un temps ces contractions ont repris leur valeur primitive, la dépassant même le plus souvent.

Le ventricule est moins rapidement impressionné; pour cette même dose il ne manifeste son atteinte que par la diminution de sa force contractile, du ralentissement avec pauses diastoliques plus ou moins prolongées, puis assez rapidement les contractions reprennent une ampleur normale, la dépassant souvent ainsi que nous

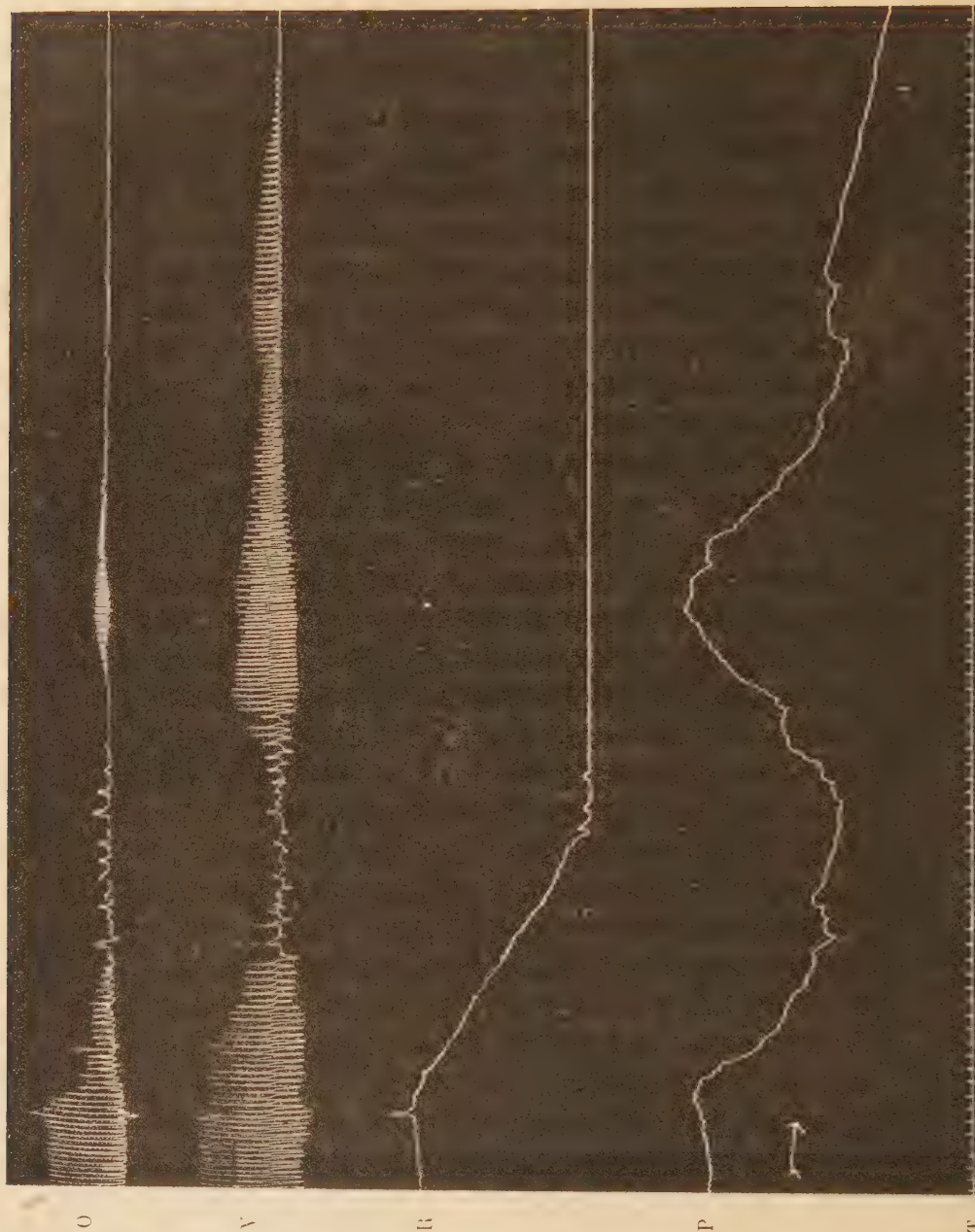
l'avons de même signalé pour l'oreillette. L'action de l'aldéhyde sur le ventricule est donc beaucoup plus discrète que sur l'oreillette elle est aussi d'une durée beaucoup plus courte, les contractions de celui-ci sont déjà redevenues quasi normales, que l'oreillette ne présente encore que des contractions ébauchées, Lorsque le ventricule a retrouvé sa contractilité, il présente durant un temps une accélération marquée qui correspond ainsi que nous le montrerons ultérieurement avec une augmentation de la pression artérielle.

Aux doses plus élevées de 0 gr. 420, 0 gr. 450 par kilog, on observe simplement une exagération des phénomènes précédemment décrits; à la dose de 0 gr. 60, les phénomènes cardiaques deviennent particulièrement graves, l'oreillette est toujours la plus profondément atteinte, le rythme est extrêmement ralenti, irrégulier, après un temps plus ou moins long les contractions cependant se rétablissent presque normales.

La dose mortelle pour le cœur est dans certains cas très proche de la dose précédente; 0,71 par kilog. Le plus souvent elle est aux environs de 0,75. La fibrillation auriculaire survient la première, le ventricule après un ralentissement très marqué et une diminution considérable de sa force contractile, ébauche fréquemment une dernière tentative de résistance puis enfin entre à son tour en fibrillation (Graphique n° IV).

Ainsi donc la dose d'éthanal nécessaire pour déterminer la mort du cœur est environ deux fois supérieure à celle déterminant la mort respiratoire. La résistance particulière de cet organe, la susceptibilité toute spéciale du centre respiratoire à l'aldéhyde expliquent que dans

Graphique n° IV. — Réduction 1/2.



O = Oreillette droite.

V = Ventricule gauche.

R = Rein.

P = Pression carotidienne.

T = Temps en secondes.

Chien 15 kg. 400. — Respiration artificielle. — Injection intraveineuse d'aldéhyde éthylique. 0 gr. 78 par kilog. — Fibrillations de l'oreillette et du ventricule.

— Mort du cœur

l'intoxication aiguë ou lente par cette substance, la mort soit toujours le fait de l'arrêt de la respiration.

Le mécanisme de l'action de l'aldéhyde sur le cœur mériterait évidemment des recherches particulières. Cette question n'étant point de celles dont nous nous sommes proposé l'étude, n'a point été poursuivie. Cependant en dehors de documents précis permettant d'avoir à cet égard une opinion certaine, il semble vraisemblable d'admettre que les modifications observées dans la mécanique cardiaque sont liées à une action directe de la substance s'exerçant primitivement sur l'endocarde, puis ultérieurement sans doute sur le système d'innervation intrinsèque du cœur.

Action sur la pression artérielle.

L'action de l'éthanal sur la pression artérielle diffère par certains caractères importants de celle qu'exercent à cet égard la plupart des substances qui dérivent de ce composé (paraldéhyde, chloral).

Lorsqu'on injecte à un chien par voie intraveineuse de l'aldéhydeéthylique à dose relativement faible, insuffisante pour déterminer des troubles respiratoires profonds ou durables, par exemple 0 gr. 05 à 0 gr. 20 par kilog d'animal, (Graphiques n° II et III). On note l'ensemble des phénomènes suivants.

Presque aussitôt après la fin de l'injection la pression artérielle subit une chute de quelques centimètres Hg mais de courte durée. Bientôt, progressivement et rapidement, elle se relève, atteint le taux initial puis le dépasse notablement, ce phénomène se mesurant par une

augmentation de plusieurs C.M. Hg. au-dessus de la pression normale relevée avant l'expérience. Pour l'injection de 0 gr. 20 par kilog l'augmentation de la P. A. a été par exemple de 6^{cm} Hg (Graph. n° II). Durant la phase d'augmentation et lorsque le maximum est prêt d'être atteint, il ne manque jamais de survenir une période où le tracé marque de grandes oscillations souvent extrêmement étendues et où les différences entre les pressions maxima et minima peuvent atteindre 4 à 6 cm. Hg.

Cette période est transitoire et le plus souvent cesse lorsque la pression a atteint le maximum qu'elle ne doit pas dépasser ; à ce moment les oscillations disparaissent brusquement et on observe une chute assez rapide de la tension artérielle qui, en un temps relativement court, revient à la normale, quelquefois un peu au-dessous (Graphique n° III).

La chute initiale de pression n'est point liée à des modifications de la mécanique cardiaque, elle les précède toujours, elle est due à un phénomène de vaso-dilatation transitoire, vraisemblablement d'origine centrale, étant donnée la rapidité de son apparition et de sa disparition. On pourrait en douter en raison du fait que l'inscription oncographique simultanée du rein, rapportée sur les graphiques n° III, montre que, au même moment cet organe subit au contraire une vaso-constriction des plus nette qu'il manifeste par une diminution notable de son volume. Mais on sait qu'il est fréquent d'observer que cet organe réagisse passivement aux modifications vasculaires qui se produisent dans d'autres territoires.

La chute initiale de pression, contrairement à l'élévation qui lui fait suite, n'est point en fonction directe de

la dose injectée, c'est ainsi que pour une dose de 0 gr. 20, par kilog, elle n'est guère plus importante que pour 0 gr. 05, ce fait est encore en faveur de l'hypothèse que ce phénomène reconnaît une origine purement centrale ou réflexe.

Signalons encore que cette phase initiale d'hypotension peut manquer pour l'injection de doses particulièrement faibles; dans ce cas se manifeste aussitôt l'injection, l'élévation de tension déjà signalée (Graphique n° II).

L'élévation de la tension artérielle qui fait suite à la chute initiale est, nous a-t-il paru, vraisemblablement d'origine périphérique, purement vasculaire, des expériences de circulation artificielle dans le rein isolé nous ayant, au cours de deux épreuves, permis de constater une vaso-constriction des plus nette. Il s'agit vraisemblablement d'une manifestation directe sur l'endothélium vasculaire de l'action particulièrement irritante de l'adhéhyde éthylique.

L'augmentation de la pression artérielle semble être, contrairement à ce qui s'observe pour l'hypotension initiale, en raison directe de la dose injectée, mais des manifestations physiologiques secondaires empêchent de suivre le rapport direct existant entre ces deux facteurs. Si chez un chien, non soumis à la respiration artificielle, on note l'élévation de pression correspondant à une dose relativement minime par kilog, on s'aperçoit qu'une dose supérieure donne une élévation plus grande, mais qu'une dose encore plus élevée donne au contraire une augmentation de pression moins importante, c'est qu'on atteint une dose d'action respiratoire qui fausse les résultats;

de même chez le chien soumis à la respiration artificielle lorsque les doses progressives déterminent une action cardiaque par trop perturbatrice, on constate que ces conditions physiologiques nouvelles entravent l'action hypertensive propre de l'aldéhyde. On voit donc que l'ensemble de ces phénomènes sont relativement d'une grande complexité.

Lorsque l'aldéhyde n'est plus introduite en une fois par voie d'injection, mais pénètre de façon lente et continue dans l'économie, comme par voie d'inhalation pulmonaire, les phénomènes sont quelque peu différents. La phase initiale d'hypotension, que nous avons déjà montrée comme pouvant manquer, lorsque la dose introduite par voie intraveineuse est très faible, ne survient jamais au début de l'inhalation, d'emblée on observe une augmentation régulière et continue des pressions maxima et minima qui se poursuit jusqu'au moment où le sommeil survient, à partir de cet instant la pression tend progressivement à diminuer, et quand le sommeil est devenu profond, lorsque tous les réflexes sont abolis, la chute est à son maxima, mais à ce moment, fait important à noter, sa valeur n'est que peu inférieure à celle de la pression normale. Cette diminution de la valeur de la tension artérielle relève comme pour tous les hypnoanesthésiques d'un affaiblissement du tonus des centres médullaires vaso-constricteurs.

Si durant l'hypnoanesthésie, les vapeurs d'aldéhyde sont plus abondamment fournies, aussitôt on enregistre une chute de la pression artérielle. Elle peut n'être que transitoire mais si cet apport est poursuivi jusqu'à l'approche de la dose toxique, la chute de pression s'accuse

instantanément et rapidement la valeur de la tension tend vers zéro, niveau qu'elle atteint d'autant plus vite que les troubles de la mécanique cardiaque qui surviennent à leur tour, apportent leurs effets pour précipiter ce résultat.

La période des grandes oscillations qui s'observe au début de l'action de l'aldéhyde éthylique, au cours de l'ascension de la pression artérielle et que nous avons précédemment signalée, relève le plus souvent de la défense du cœur à l'asphyxie envahissante, liée elle-même aux troubles profonds que subit à ce même moment la respiration : pour les doses un peu élevées, elle est le plus généralement à ce moment suspendue. Cependant, à titre tout à fait exceptionnel, on peut observer cette période des grandes oscillations chez des animaux protégés contre l'asphyxie par la respiration artificielle, dans ces cas il doit s'agir de phénomènes d'excitation du noyau bulbaire du pneumogastrique.

De nouvelles recherches permettraient seules de fournir une interprétation plus documentée, plus rigoureuse des faits physiologiques que nous venons de rapporter. C'est un sujet d'étude que nous poursuivons actuellement ; pour le présent travail, ces documents suffisent pour constituer les termes de comparaison essentiels qui nous sont nécessaires.

TECHNIQUE DU DOSAGE DE L'ALDÉHYDE DANS LES TISSUS ORGANIQUES.

M. Nicloux s'est proposé dès 1905 d'établir des méthodes rigoureuses de dosage des anesthésiques généraux dans les liquides et tissus de l'organisme. On comprend tout l'intérêt physiologique et pharmacodynamique de semblables recherches, cet auteur a mis au point un ensemble de méthodes nouvelles permettant d'effectuer, avec une exactitude des plus satisfaisante, le coefficient d'erreur inévitable étant relativement faible, le dosage dans les organes ou dans le sang de l'éther, du chloroforme, du chlorure d'éthyle, du protoxyde d'azote ou de l'alcool. Ces méthodes précieuses n'ont peut être point été utilisées par les physiologistes autant qu'il aurait été désirable, pour l'étude comparative de la répartition de ces substances dans l'économie, en fonction des formes, des modalités, de l'intensité de leurs diverses actions physiologiques.

Nous nous sommes proposé d'utiliser la méthode que Nicloux a établie pour le dosage des alcools ou de l'éther éthylique dans l'organisme au dosage des aldéhydes acycliques inférieures et de quelques-uns de leurs dérivés. Aucune condition chimique théorique ne s'opposant à l'adaptation particulière que nous désirions faire de la méthode, c'est pour ainsi dire sans changement que nous avons effectué nos premiers essais, ultérieurement, quelques modifications de détails rendues nécessaires par certaines difficultés particulières, ont été apportées à la méthode primitive.

Extraction de l'aldéhyde éthylique.

a) Sang.

Le sang est recueilli par l'intermédiaire d'une canule de Jolyet mise en place sur l'une des artères fémorales. On prélève par prise, environ 10 cc. par écoulement direct dans un tube exactement gradué en centimètres cube et $1/10^e$ de cc. La lecture du volume notée, on verse le sang, avant qu'il ne se coagule (1), dans un ballon de 300 cc. renfermant 65 cc. d'une solution aqueuse saturée d'acide picrique. Au contact de cette solution, les albumines sanguines coagulent en un précipité très divisé. On jette dans le ballon un fragment de pierre ponce destiné à régulariser l'ébullition et on adapte le ballon par l'intermédiaire d'un bouchon de liège à un appareil de Schloesing (Appareil utilisé à la distillation de NH^3 pour les dosages de N. par la méthode de Kjeldahl).

On distille lentement, on recueille le distillat dans une fiole jaugée de 25 cc. dans laquelle on a mis préalablement exactement la quantité d'eau distillée nécessaire pour que l'extrémité du tube effilé en verre qui fait suite au serpentín y puisse juste plonger. Les premières portions qui distillent étant les plus chargées en principe volatil, des pertes pourraient en résulter; la dilution qui se fait immédiatement dans l'eau mise dans la fiole obvie à cet inconvénient; précaution d'autant plus nécessaire qu'on a affaire à un corps aussi volatil que l'éthanal.

On poursuit la distillation jusqu'à remplir exactement

(1) On peut, pour éviter la coagulation, recevoir le sang sur une très petite quantité d'oxalate de soude.

la fiole jusqu'au trait de jauge de 25 cc. Le volume recueilli représente le $\frac{1}{3}$ du volume total soumis à la distillation, cette proportion est très supérieure à la quantité de distillat nécessaire pour entraîner la totalité de la substance volatile à doser. On pourrait, ainsi que Nicloux l'a montré et comme nous l'avons vérifié pour le cas particulier des aldéhydes, ne distiller que le $\frac{1}{5}$ du volume total soit 15 cc. Lorsque le sang a une faible teneur en principe actif, on peut même ne distiller que 10 cc ; les réactifs particulièrement sensibles des aldéhydes montrant que la totalité est entraînée.

Lorsqu'on se propose de doser des substances ayant un point d'ébullition très peu élevé, comme l'éthanal, il y a lieu de prendre de multiples précautions pour éviter toute perte d'une substance aussi volatile. Tous les liquides dans lesquels se trouve la substance seront conservés dans des récipients hermétiquement bouchés, placés dans la glace et la fiole jaugée qui recueille le distillat, sera elle-même durant la distillation plongée dans un mélange réfrigérant.

b) *Tissus.*

Avant la mort de l'animal, on prépare une série de flacons de 60 cc. environ, bouchant hermétiquement, numérotés et exactement tarés. On répartit dans chacun un identique volume, exactement mesuré, de 40 cc. d'une solution aqueuse saturée d'acide picrique. Les flacons sont à nouveau tarés et mis dans un mélange réfrigérant.

Aussitôt la mort de l'animal, le prélèvement des organes est effectué : 20 à 30 grammes de chaque organe sont complètement immergés dans la solution picriquée d'un

flacon. Bouchés aussitôt les flacons sont pesés puis conservés jusqu'au moment de la distillation dans un mélange réfrigérant.

Pour réaliser la distillation l'organe est, aussi vivement que possible, dans le flacon refroidi même ou il se trouve, et au sein de la solution picriquée, coupé aux ciseaux en fragments très menus. L'ensemble est ensuite transvasé dans un ballon de 300 cc.. Le flacon est lavé et rincé à deux reprises avec 30 cc. de solution picriquée, tous les liquides réunis dans le ballon donnent un total d'environ 100 cc.. On distille suivant les conditions préalablement indiquées 10, 25 ou 30 cc. en prenant toutes les précautions nécessaires.

Dosage de l'aldéhyde.

Principe de la méthode. — « Si on traite une solution aqueuse ou sulfurique d'éther (1) par le bichromate de potasse et l'acide sulfurique, l'éther est oxydé et passe pour la plus grande partie à l'état d'acide acétique, quant au bichromate, il est réduit et passe à l'état de sulfate de sesquioxyde de chrome. Or comme la couleur des sels de chrome très étendus est vert bleu, il résulte de ce fait que le moindre excès de bichromate, dès que tout l'éther est oxydé fait passer la couleur vert bleuâtre du sulfate de sesquioxyde de chrome au vert jaunâtre, indiquant ainsi la limite de la réaction » (Nicloux) (2).

Mode opératoire. — On prépare une solution aqueuse titrée d'aldéhyde en dissolvant dans un litre d'eau distillée

(1) Oxyde d'éthyle, $C^2H^5.O-C^2H^5$.

(2) Nicloux, *Dosage de l'éther. Les anesthésiques généraux au point de vue chimico physiologique*. Oct. Doin, Edit. 1908.

un poids rigoureusement déterminé d'éthanal purifiée par distillations fractionnées successives. Cette solution ne doit pas contenir plus de 1 gramme pour 1000, elle sert d'étalon pour les dosages.

On prépare une solution de bichromate de potassium ($\text{Cr}^2\text{O}^7\text{K}^2$) dans l'eau, en dissolvant dans un litre d'eau un poids exactement connu de bichromate desséché 24 heures à l'étuve à 100° ; environ 7 gr. 50 pr. 1000.

Dans un tube à essai, on introduit 5 cc. de la solution d'aldéhyde, on ajoute 0 cc. 1 à 0 cc. 2 de la solution de $\text{Cr}^2\text{O}^7\text{K}^2$ contenue dans une burette de Mohr à robinet ; le liquide devient couleur jaune d'or très marquée. On ajoute 4 à 5 cc. d'acide sulfurique pur à 66° Baumé. La solution s'échauffe fortement et le virage s'effectue, la coloration jaune disparaît. On verse à nouveau goutte à goutte de la solution de $\text{Cr}^2\text{O}^7\text{K}^2$ en agitant et chauffant avec ménagement à l'ébullition entre chaque addition, la teinte redevenue jaune au moment où le bichromate vient d'être ajouté vire très rapidement au vert bleu. Tant que ce virage se produit, on ajoute de la solution de $\text{Cr}^2\text{O}^7\text{K}^2$, à un moment précis le virage au lieu de persister à donner une teinte vert bleu donne une teinte vert jaune persistante, le dosage est terminé. On lit exactement le volume de la solution de bichromate de potasse qui a été utilisé. On répète ce dosage plusieurs fois jusqu'à confirmation du chiffre obtenu (1).

(1) Nicloux conseille lorsqu'on effectue à titre de vérification un 2^e dosage, d'ajouter en une seule fois la quantité de bichromate correspondant au 1^{er} essai moins $\frac{1}{10^\circ}$ de cc., ajouter SO^4H^2 , faire bouillir. Le contenu du tube devra être vert-bleu ; on répète la même opération sur 5 autres cc., auxquels on ajoute la quantité de bichromate correspondant au 1^{er} essai avec $\frac{1}{10^\circ}$ en plus. La couleur du tube devra être vert-jaune : le dosage est exact.

Le volume de la solution de bichromate utilisé ou mieux encore le poids de bichromate contenu dans ce volume représente exactement la quantité de bichromate nécessaire pour réaliser l'oxydation de la quantité d'aldéhyde en solution dans 5 cc. de la solution préparée. Il suffit de noter ce chiffre et d'effectuer une règle de trois pour connaître le titre auquel la solution de bichromate correspond en aldéhyde éthylique, le plus simple est de faire le calcul de façon à connaître à quelle quantité d'aldéhyde correspond 1 cc. de cette solution. Ce travail préliminaire effectué, l'aldéhyde peut aisément être exactement dosée par cette solution ainsi titrée, dans tous les liquides où elle se trouve (1).

Expériences de contrôle de la méthode de dosage.

Avant d'appliquer la méthode de dosage que nous venons d'exposer à des recherches expérimentales, nous avons dû, à divers titres, la soumettre à de nombreuses épreuves de vérification. Les recherches réalisées par Nicloux et ses élèves ont pu mettre en évidence la valeur de la méthode pour le dosage des alcools acycliques inférieurs, mais ces conclusions ne sauraient à *priori* être considérées comme valables pour le cas, encore non réalisé du dosage des aldéhydes de la même série. Nous avons donc dû, préalablement à toute autre étude, nous attacher à ce travail. Il serait trop long et sans intérêt direct de rapporter ici le détail des expériences réalisées à cet effet, nous n'en retiendrons que les conclusions

(1) Pour l'établissement et la discussion de l'équation représentative de la réaction, on trouvera dans le travail de Nicloux tous les détails nécessaires.

essentielles, nous y joindrons également les conclusions que comportent les essais que nous avons fait d'appliquer la méthode au dosage de quelques polymères aldéhydiques, d'aldéhydes acycliques plus élevées dans la série, en C^3 , C^4 , C^5 ou encore au dosage de quelques aldéhydes cycliques.

La réduction du bichromate de potassium en milieu sulfurique et la coloration vert-bleu du sulfate de sesquioxyde de chrome qui en résulte, s'effectue sous l'action de petites quantités d'aldéhyde éthylique dans les mêmes conditions que pour l'alcool. Le virage se réalise avec la même facilité, la lecture en est aussi aisée. La réaction peut donc servir de critère au dosage.

Lorsqu'on additionne un tissu pulpé d'une quantité exactement déterminée d'aldéhyde éthylique la distillation entraîne facilement la totalité de l'aldéhyde, aucune trace ne reste adhérente au tissu ainsi que de nombreux dosages l'ont prouvé.

La méthode manifeste en ce qui concerne le dosage de l'éthanal une exactitude sensiblement comparable à celle qu'elle possède vis-à-vis de l'alcool, l'erreur relative n'a jamais dépassé 4,25 o/o elle augmente pour les solutions où l'aldéhyde est en trop faible ou en trop forte quantité ; dans le premier cas elle pèche par excès, dans le second par défaut, les solutions contenant de 0 gr. 25 à 0 gr. 90 d'aldéhyde par litre représentent les concentrations les plus favorables pour un exact dosage, on devra toujours par des dilutions appropriées si il y a un excès d'aldéhyde dans les distillats des organes, ramener le liquide à doser à une concentration de ce type.

L'utilisation d'une solution de bichromate de potas-

sium relativement faible permet également d'abaisser le coefficient d'erreur. Une solution contenant environ 7 gr. 50 de $\text{Cr}^2\text{O}^3\cdot\text{K}^2$ semble constituer la solution la plus favorable. Pour les dosages portant sur des quantités très minimes de substance, la concentration de cette solution peut être avec avantage abaissée, la sensibilité s'en trouve augmentée.

La limite extrême de sensibilité semble être, pour un dosage effectué sur un volume de 5 cc., atteinte pour des solutions contenant moins de 0 mgr. 10 à 0 mgr. 12 par 1 cc. C'est une limite de sensibilité qui ne semble pas pouvoir être dépassée, toutes les conditions étant optima. D'ailleurs sauf pour le dosage des éléments minéraux il est peu de méthodes de dosages chimiques d'éléments organiques qui donnent plus grandes satisfactions.

La méthode peut être appliquée aisément au dosage de la paraldéhyde, polymère de l'aldéhyde, celle-ci fonctionnant intégralement au point de vue du mécanisme de la réaction comme 3 molécules d'aldéhyde, la sensibilité, l'exactitude sont en tous points identiques. Pour les aldéhydes plus élevées dans la série le dosage s'effectue facilement encore jusqu'au terme en C^4 . Pour l'aldéhyde valérique il semble que la longueur de la chaîne entrave le jeu normal de la réaction. Le dosage du chloral s'effectue très rigoureusement par cette méthode et à l'heure actuelle nous utilisons cette technique pour des recherches concernant cette substance. Les aldéhydes cycliques comme les aldéhydes phénylpropionique, phénylacétique donnent des réactions moins régulières.

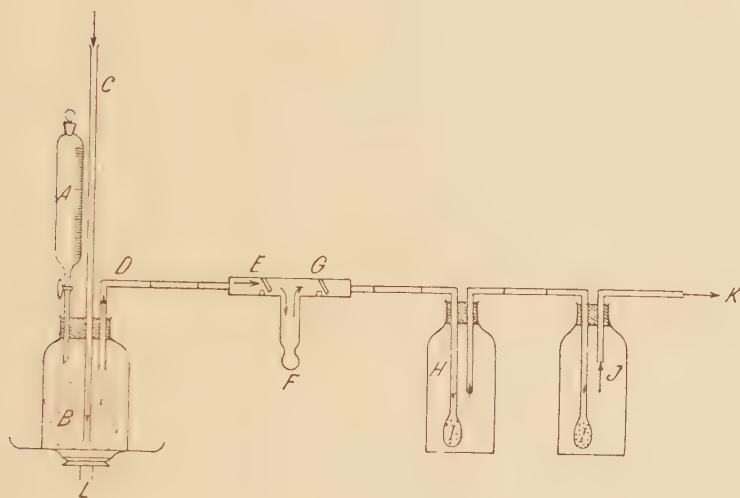
ÉLIMINATION PULMONAIRE DE L'ALDÉHYDE ÉTHYLIQUE

L'étude de l'exhalation pulmonaire de l'aldéhyde éthylique introduite dans l'organisme a été exclusivement poursuivie sur le chien ; cet animal permettant seul de réaliser les conditions expérimentales les plus favorables. Nous décrirons rapidement le dispositif que nous avons utilisé.

L'appareil se compose d'une canule du type à double soupape. Cette canule est bifurquée en forme de T ; l'une des branches assure la rentrée de l'air, l'autre sa sortie. Une soupape hermétique dans chaque branche interdit que le courant d'air ne puisse se faire dans un autre sens que celui qui est déterminé, il en résulte que l'animal inspire par une des branches (E) de la canule en T et expire par l'autre (G).

Le dispositif comprend d'autre part un flacon en verre (B) hermétiquement fermé par un bouchon perforé de trois trous. Par l'un de ces trous passe l'extrémité inférieure d'une ampoule en verre à robinet, graduée (A). Par un autre passe un tube de verre (C) non fermé faisant communiquer l'intérieur du flacon avec l'atmosphère extérieure. Par le 3^e orifice sort un tube de verre D coudé, destiné à être mis en communication par un tube de caoutchouc avec la branche d'inspiration (G) de la canule trachéale.

L'appareillage comprend également une série de flacons barboteurs d'un type particulier, analogues dans leur principe au barboteur de Viliers et composés d'un flacon à demi rempli d'eau distillée au travers du bouchon duquel passe un tube plongeant jusqu'au fond et terminé par une ampoule perforée d'un grand nombre de petits orifices.



Le gaz devant barboter dans le liquide des flacons, au lieu de s'échapper en bulles volumineuses se trouve par son passage au travers des orifices, fragmenté en de multiples petites bulles qui se débarrassent plus complètement des vapeurs solubles qu'elles contiennent. Une série de 4 ou 5 de ces flacons (1) reliés par des tubes de caoutchouc sont ainsi mis en communication directe avec le tube (G) de la canule trachéale par laquelle s'échappent

(1) Les flacons barboteurs sont plongés dans un mélange réfrigérant afin d'éviter toute volatilisation d'aldéhyde éthylique.

les gaz expirés. Pour réaliser cette expérience on procède de la façon suivante : l'animal étant dans le décubitus dorsal fixé à la table à expérience, on introduit dans la trachée la partie olivaire (F) de la canule, on l'y fixe par une ligature. L'ampoule (A) est remplie d'aldéhyde éthylique et l'ensemble du dispositif qui correspond au flacon (B) est placé sur le plateau d'une balance précise. La tare est faite rigoureusement. Un tube de caoutchouc relie le tube en verre (D) à la branche (E) de la canule. L'expérience commence seulement à ce moment, on règle la position du robinet de l'ampoule de façon à assurer un écoulement goutte à goutte d'aldéhyde dans le flacon (B). L'intérieur de ce flacon est rempli d'ouate hydrophile, de façon à ce que l'aldéhyde en l'imbibant, possède une surface d'évaporation plus considérable. L'animal à chaque inspiration, crée un appel d'air, celui-ci se précipite par le tube (C), se charge dans le flacon (B) de vapeur d'aldéhyde et par l'intermédiaire de la soupape (E) qui s'ouvre pénètre dans le poumon de l'animal ; l'air en ressort chargé d'une quantité de vapeur d'aldéhyde qui représente la part qui n'a pas pénétré dans l'organisme et celle qui ressort de l'organisme par voix d'exhalation. Cet air expiré sort par la soupape (G) et circulant dans la série des barboteurs s'y débarrasse de l'aldéhyde qu'il contient, le dernier barboteur sert de témoin, il ne doit à la fin d'une expérience ne contenir aucune trace dosable d'éthanal, preuve que la fixation par les autres flacons a été totale. Le dosage de l'aldéhyde dans l'ensemble des flacons barboteurs permet d'apprécier la quantité éliminée durant le temps de l'expérience.

On peut, à des intervalles de temps réguliers substituer

de nouvelles séries de flacons barboteurs à celles qui sont en place ; ceci permet d'apprécier le rythme de l'élimination aux divers moments de l'expérience.

Le flacon (D) et l'ampoule (A) contenant l'aldéhyde diminuent régulièrement de poids durant toute l'expérience. Ces diminutions expriment les quantités de substance qui ont été entraînées, et ont pénétré dans le poumon de l'animal. Le dispositif étant placé en permanence sur le plateau d'une balance, il est possible à tous moments de connaître les quantités d'éthanal qui ont été offertes à l'animal.

La description un peu longue qui vient d'être faite a permis de montrer le fonctionnement de l'appareillage que nous avons utilisé dans nos recherches sous sa forme la plus compliquée ; dispositif préinspiratoire de production de vapeurs d'aldéhyde et dispositif de dosage post. expiratoire.

Une expérimentation du genre de celle que nous venons de décrire permet avec une exactitude rigoureuse de connaître les quantités de substance qui pénètrent dans l'appareil pulmonaire de l'animal, les quantités qui en ressortent et par suite les quantités qui ayant pénétré dans l'organisme y sont en circulation. On peut donc apprécier rigoureusement la valeur d'absorption du poumon pour une substance comme l'aldéhyde éthylique. Par contre cette technique ne peut fournir aucun chiffre exact quant aux quantités vraies d'aldéhyde qui quittent le sang au travers du poumon pour être exhalées, le dosage dans l'air expiré exprime en effet les quantités d'aldéhyde exhalées, mais aussi en plus celles qui ont échappé à l'absorption, qui n'ont jamais en fait pénétré dans l'éco-

nomie et qui proviennent directement des quantités dont l'air inspiré a été chargé.

Nous avons toutefois retenu le dispositif d'expérience que nous avons précédemment décrit pour des recherches particulières dont nous aurons l'occasion de parler ultérieurement et c'est pourquoi nous avons tenu à en donner la description.

En fait l'étude de l'exhalation pulmonaire d'une substance volatile comme l'aldéhyde éthylique ne peut être poursuivie avec succès, en raison des faits que nous venons de signaler, qu'à condition d'utiliser pour l'introduction préalable de la substance dans l'organisme, une autre voie que la voie pulmonaire elle-même ; la voie d'injection intraveineuse nous semble la plus favorable. Pour cette étude l'appareillage que nous avons décrit reste le même, quant au dispositif destiné à recueillir les vapeurs d'aldéhyde éliminées avec l'air expiré ; seul l'ensemble destiné à l'émission des vapeurs aldéhydiques est supprimé et de l'air pur pénètre directement par la soupape (E) de la canule trachéale.

Avant d'exposer le résumé des résultats obtenus au cours des recherches effectuées ; nous rapporteront par le détail à titre d'exemple deux expériences types de cet ordre — Chiens « *Pierrot* » et « *Turc* ».

— *Pierrot*, 11 kilogs 800.

Dispositif expérimental. — Canule trachéale à double soupape. — Air expiré circulant à travers 5 barboteurs plongés dans un mélange réfrigérant.

Canule de Jolyet pour prélèvement de sang dans l'artère fémorale droite, injection intraveineuse (Saphène gauche) lente et régulière, environ 1 cc. à la minute par l'intermédiaire d'une ampoule exactement graduée située à hauteur convenable au-dessus de la table d'expérience et reliée à la canule intraveineuse par un tube de caoutchouc sur lequel est placé un appareil de réglage du débit.

— **Solution injectée :** solution d'aldéhyde éthylique à 5 o/o dans le sérum physiologique.

Temps	Volume injecté	Quantité d'aldéhyde injectée	Quantité d'aldéhyde par kilog.	Milligrammes de CH ₃ CHO pour 100 gr. de tissu (1)	Quantité d'aldéhyde exhalée	Quantité totale d'aldéhyde présente dans l'organisme	Quantité d'aldéhyde présente par kilog.	Quantité d'aldéhyde p. 100 de sang	Changement des barboteurs	Prises de sang	OBSERVATIONS
H. M.	cc.	gr.	gr.	MMgr.	gr.	gr.	gr.	gr.			
0 0	6	0,30	0,0297	0,0006				indosable		1 ^{re} (30 ^{cc})	Agitation. — Troubles respiratoires. Apnée.
0 10'	8	0,40	0,0396	0,0009						2 ^e (36 ^{cc} 4)	
0 20'	12	0,60	0,0594	0,0012	0,0063	0,8437	0,0835	0,0024	1 ^{er} chang ^t	3 ^e (45 ^{cc} 3)	Affaiblissement du réflexe cornéen. Expiration saccadée. Dyspnée. — Tirage.
0 25'	17	0,85	0,0841	0,0019	0,00014	0,6191	0,0019	0,0088		4 ^e (12 ^{cc} 6)	Sommeil. Abolition de la réflexivité. Anesthésie. Résolution musculaire totale.
0 30'	21	1,05	0,1039	0,0024				0,0092			
0 33'	28	1,40	0,1386	0,0031				0,0020			
0 36'	31	1,55	0,1534	0,0034	0,0109	2,4394	0,2109	0,0086	2 ^e chang ^t	5 ^e (12 ^{cc} 8)	Sommeil. — Respiration régulière profonde. — 3/4 respirations à la minute.
0 41'	36	1,80	0,1782	0,0040	0,00024	0,0486	0,0047	0,00019		6 ^e (44 ^{cc} 1)	d°
0 46'	40	2,00	0,1980	0,0045				0,0112			
0 49'	42	2,10	0,2079	0,0047				0,00025			
0 50'	43	2,15	0,2128	0,0048				0,0473			
1 6'	51	2,55	0,2524	0,0057	0,0141	3,7359	0,3698	0,00025	3 ^e chang ^t	7 ^e (41 ^{cc})	d°
1 11'	57	2,85	0,2821	0,0064	0,00032	0,0849	0,0084	0,0004			
1 17'	69	3,45	0,3415	0,0077	0,0122	4,5378	0,4492	0,0229	4 ^e chang ^t	8 ^e (10 ^{cc} 2)	Réapparition des troubles respiratoires. Ralentissement. La respiration devient superficielle, irrégulière.
1 28'	85	4,25	0,4207	0,0095	0,00027	0,1031	0,0102	0,0005			
1 33'	91	4,55	0,4504	0,0102							Arrêt respiratoire. Arrêt du cœur 220 ^e plus tard.
1 38'	97	4,85	0,4801	0,0109							
1 44'	102	5,10	0,5049	0,0114	0,0199	5,0366	0,4986	0,0445		9 ^e (41 ^{cc} 9)	Totaux au moment de la mort.
					0,0004	0,1144	0,0113	0,001			
1 44'	102	5,10			0,0634	5,0366	0,4986				
		0,115			0,0014	0,1144	0,0113				

(1) Les chiffres en italiques indiquent la proportion de CH₃CHO calculée en millimolécule-gramme.

Les deux expériences rapportées sont identiques, seules les quantités d'aldéhyde injectées ont été différentes. Les changements de barboteurs, effectués à des intervalles de temps réguliers, ont permis de suivre l'intensité de l'exhalation en fonction du temps, en fonction des quantités totales d'aldéhyde présentes dans l'organisme, ainsi que des quantités présentes à ces mêmes moments dans le sang, des dosages ayant été effectués dans ce liquide au moment précis où ont été réalisés les changements de barboteurs.

Les chiffres rapportés permettent de poser un ensemble de conclusions intéressantes.

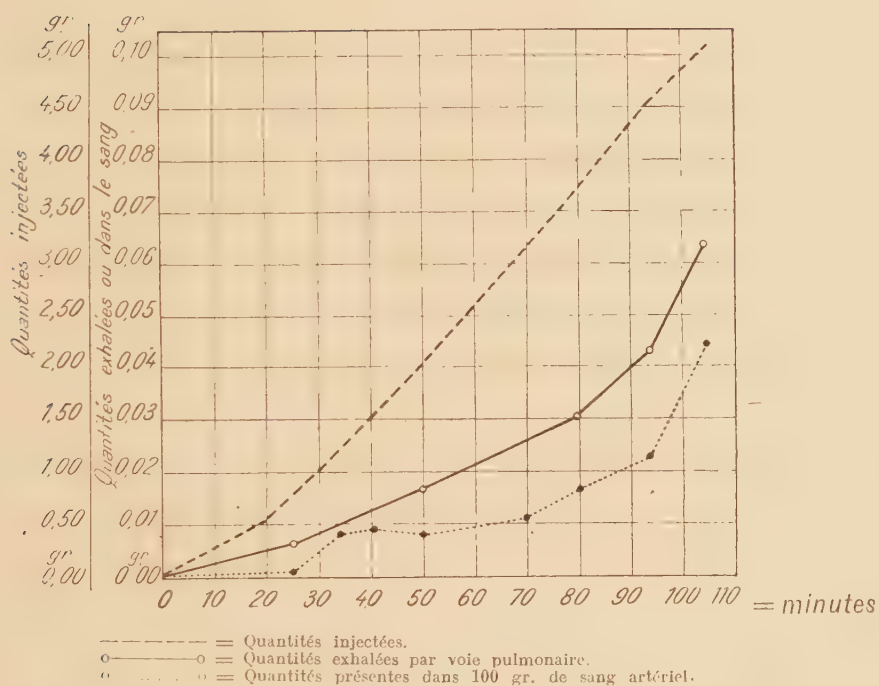
L'élimination pulmonaire est sensiblement nulle au début de l'expérience, l'introduction dans la circulation générale d'un chien d'environ 10 kilogs de quantités d'aldéhyde de 0 gr. 40 (soit 0,04 à 0,06 par kilog d'animal) ne détermine aucune élimination pulmonaire appréciable ou tout au moins les quantités éliminées sont si minimes qu'elles sont indosables. Lorsque la dose atteint, toujours pour des chiens de même poids, environ 0 gr. 70 à 1 gr. (0,05 à 0,08 par kilog) l'élimination pulmonaire devient appréciable, elle reste toutefois minime. Au fur et à mesure que de plus grandes quantités d'aldéhyde sont introduites dans l'économie, l'élimination pulmonaire devient proportionnellement plus active, ainsi que le montre la courbe représentative du phénomène dans le cas de l'expérience du chien « *Pierrot* ». Si on poursuit régulièrement l'injection, il survient assez brusquement un moment où l'exhalation pulmonaire voit sa valeur augmenter de façon régulièrement croissante et devenir par rapport aux premiers

temps de l'expérience relativement active. Ce phénomène s'explique assez simplement. Au début l'aldéhyde se fixe presque en totalité dans les tissus. Il ne s'en échappe qu'une faible part par les voies respiratoires, peu à peu la saturation tissulaire se réalisant, les quantités exhalées augmentent. Enfin, lorsque la saturation tend vers son maximum, que les tissus refusent de fixer davantage, alors à ce moment l'élimination pulmonaire augmente considérablement ; de fait l'apparition de cette phase d'élimination respiratoire plus active, correspond du point de vue physiologique à la phase de saturation toxique, les accidents terminaux sont, au moment de cette augmentation rapide de l'élimination pulmonaire, imminents.

Les variations de la teneur du sang en aldéhyde sont ainsi que l'illustre le graphique n° V exactement parallèles à celles de l'exhalation pulmonaire. Au début, proportion minime d'aldéhyde dans le sang, ce liquide se débarrasse aussi vite qu'il s'en est chargé de la substance dans les divers tissus, peu à peu la saturation de ceux-ci empêche le sang de se débarrasser aussi facilement du toxique qu'il charrie, l'aldéhyde, dès ce moment augmente dans le sang, mais lentement, puis survient un moment où les organes refusent ou tout au moins ne retiennent que faiblement les nouveaux apports qui leurs sont présentés, de ce moment l'injection de la substance ne cessant pas, c'est le sang qui s'en trouve encombré et la proportion d'aldéhyde y augmente rapidement en peu de temps : c'est à ce même moment, les deux phénomènes étant étroitement liés, dans leurs origines comme dans leurs rapports, que l'élimination pulmonaire augmente également brusquement.

Graphique n° 5.

Chien Pierrot.



Graphique représentant comparativement la vitesse de l'injection intraveineuse de l'aldéhyde éthylique, le rythme de l'élimination pulmonaire durant le même temps, ainsi que le taux de l'aldéhyde contenu dans le sang artériel.

TABEAU N° V.

Nom de l'animal	Quantités d'aldéhyde injectées par kilog d'animal — en gr.	Quantités d'aldéhyde éliminées par voie pulmonaire par kilog d'animal — en gr.	Quantités d'aldéhyde restant dans l'organisme par kilog d'animal — en gr.	Elimination pulmonaire o/o de l'aldéhyde injectée —	Durée de l'expérience —	Observations
<i>Pompon</i>	0,05	Indosolubles	0,05	»	2 h.	Temps calculé entre le moment où l'injection est commencée et celui où on cesse de recueillir l'air expiré.
<i>Toutou</i>	0,10	Traces	0,10	»	2 h.	
<i>Jack</i>	0,25	0,0012	0,2488	0,48 o/o	2 h.	
<i>Boby</i>	0,401	0,0052	0,3958	1,30 o/o	2 h.	
<i>Pierrrot</i>	0,5049	0,0062	0,4987	1,243 o/o	4 ^h 44	Le dosage de l'aldéhyde a été pour ces deux dernières expériences effectué sur la totalité de l'air expiré durant le temps écoulé entre le début de l'injection et la mort de l'animal.
<i>Ture</i>	0,552	0,4124	0,4399	1,626 o/o	4 ^h 23	

La grandeur de l'élimination pulmonaire de l'aldéhyde apparaît avons-nous dit, comme minime, c'est ainsi qu'un animal d'environ 10 kilogs qui reçoit par injection intraveineuse, condition la plus-favorable à une élimination pulmonaire active, une dose d'éthanal de 5 gr. 10 soit 0,5049 par kilog n'élimine par voie pulmonaire que 0 gr. 0634 par kilog et ce chiffre représente la totalité de l'élimination pulmonaire durant un temps de 1 h. 44 ; bien plus il représente l'élimination pulmonaire pour une des doses les plus élevées qui puisse être introduite dans l'organisme, puisqu'il s'agit en fait d'une dose de saturation mortelle. D'un ensemble de recherches du même ordre effectuées sur divers animaux pour des doses différentes (tableau n° V) il résulte que la grandeur de l'exhalation pulmonaire est proportionnelle aux quantités injectées, mais que pour une même dose les résultats peuvent être assez différents d'un animal à l'autre. L'élimination pulmonaire de l'éthanal représente, pour un temps moyen de 1 h. 30 à 2 h., seulement environ 1 o/o de la quantité injectée, l'élimination maxima, celle qui s'observe pour les doses les plus élevées d'éthanal qui puissent être mise en circulation dans l'organisme n'a jamais dépassé 1 gr. 626 o/o. Cette faible exhalation étonne en raison de l'extrême volatilité de l'aldéhyde éthylique qui bout à 21°, propriété physique qui permettrait de supposer que dans ce cas l'élimination pulmonaire serait portée au maximum, ces faits sont intéressants en ce qu'ils permettent de juger que parmi les phénomènes qui conditionnent l'exhalation pulmonaire, la volatilité de la substance, son point d'ébullition, sa tension de vapeur constituent des facteurs importants, mais non

nniques : la solubilité dans les corps constituant de l'organisme joue un rôle au moins aussi important et tout particulièrement la solubilité dans l'eau et dans les graisses.

Une substance très volatile mais très soluble dans l'eau s'élimine faiblement par voie pulmonaire, elle s'élimine encore plus faiblement si en plus elle est très soluble dans les graisses et les lipoides : c'est le cas de l'aldéhyde éthylique. Une substance volatile insoluble dans l'eau et les graisses subira une élimination pulmonaire beaucoup plus considérable. Des substances peu volatiles, si elles sont insolubles, pourront être entraînées avec l'air expiré, beaucoup plus activement que ne le sera une substance volatile soluble. C'est ainsi que dans la série chimique qui nous occupe la paraldehyde ayant cependant une tension de vapeur beaucoup plus faible et étant beaucoup moins volatile que l'aldéhyde (point d'ébullition 124°), mais qui est par contre relativement peu soluble dans l'eau, s'élimine par voie pulmonaire de façon proportionnellement plus active. On trouve encore une preuve de ces faits en ce que pour les substances très solubles dans les graisses, l'élimination pulmonaire chez les animaux qui présentent des réserves importantes de ce tissu, est beaucoup moins active que chez les sujets maigres, et la phase d'ascension de l'élimination qui apparaît lorsque tout l'organisme est saturé, survient chez les sujets gras beaucoup plus tardivement. Il intervient évidemment d'autres facteurs pour modifier, exalter ou diminuer les phénomènes d'élimination pulmonaire, mais toutes choses égales par ailleurs ils sont relativement beaucoup moins importants que ceux que nous venons de signaler.

La multiplicité des facteurs qui interviennent pour conditionner la grandeur de l'élimination pulmonaire explique que les résultats au cours d'une série d'expériences de même ordre ne soient pas identiques, elle explique même ce que nous avons observé quelquefois, c'est que au cours d'une expérience durant laquelle on fait pénétrer régulièrement par voie intraveineuse de l'aldéhyde dans la circulation, on puisse noter à titre transitoire, durant un instant, une élimination plus active que celle qu'on note ultérieurement, à un moment où cependant une plus grande quantité d'aldéhyde a été introduite dans l'économie et sans que ceci puisse être imputé à des modifications de la mécanique respiratoire.

Nous avons tenu à effectuer cette étude de l'élimination pulmonaire de l'éthanal préalablement à toutes recherches sur sa répartition dans l'organisme, il y avait lieu de supposer que ses propriétés physiques lui assurerait par le poulmon une élimination d'une telle importance que les données relatives à la connaissance des quantités en circulation dans l'économie seraient faussées par l'intervention de ce facteur. Cette étude nous a montré, que si cette élimination n'est point négligeable, qu'il doit évidemment en être tenu compte, elle ne saurait créer par le jeu de son activité des causes d'erreur importantes.

**CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES SUR L'ÉTUDE
DE LA RÉPARTITION DE L'ALDÉHYDE ÉTHYLIQUE
DANS LES TISSUS ET ORGANES.**

Le sang est dans l'organisme l'agent des échanges intertissulaires, ses fonctions sont de distribuer dans toute l'économie l'oxygène dont il s'est chargé au niveau des poumons, et les substances nutritives indispensables à chaque élément cellulaire ; inversement, le sang assure l'entraînement des déchets qui proviennent dans chaque cellule du jeu de son activité et les transporte vers les émonctoires chargés de les éliminer. Ces deux fonctions, l'une d'apport et de diffusion dans l'organisme, l'autre d'élimination, le sang les exerce non seulement pour les constituants normaux, mais aussi pour les substances chimiques étrangères solubles introduites dans l'économie. Lorsqu'une telle substance pénètre dans la circulation, soit qu'elle y soit injectée, soit que le sang s'en charge en un point du corps où elle a été déposée, elle est, par le mouvement incessant de ce milieu, entraînée dans toute l'économie et mise à la disposition de tous les éléments cellulaires.

Ces éléments fixent chacun des quantités variables de la substance, autrement dit, la répartition dans l'économie ne se fait point de façon uniforme. Certains tissus retiennent une part importante du corps chimique en circulation ; d'autres n'en retiennent que des traces. Ces faits relèvent de causes diverses.

La répartition présente des différences notables suivant la voie par laquelle la substance a été introduite dans l'organisme; en dehors de tout facteur de fixation élective, le fait pour un organe d'être le premier sur le trajet suivi par la substance lui assure la possibilité d'en retenir des quantités plus considérables que tout autre. C'est en raison de ce fait que du point de vue thérapeutique, certaines voies d'introduction, pour obtenir un effet déterminé, sont préférables à toutes autres. La pénétration des anesthésiques généraux par la voie pulmonaire assure une action hypnotique plus rapide que par toute autre voie; les éléments nerveux se trouvant ainsi des premiers à recevoir le sang chargé de la substance active. Nous rapporterons à cet égard, les résultats comparatifs des effets obtenus lorsque l'aldéhyde éthylique pénètre dans l'organisme par voie pulmonaire ou lorsqu'elle pénètre par voie d'injection intraveineuse.

Il y a donc, au cours de recherches comparatives sur la répartition, lieu de tenir compte de l'ordre dans lequel le sang chargé de substance active aborde les divers organes, et ceci d'autant plus qu'il s'agit de l'introduction dans l'économie de quantités faibles ou moyennes; pour les doses fortes, qui saturent en quelque sorte l'organisme, tous les tissus ayant à leur disposition un excès de substance, la voie d'introduction perd de son importance.

Le sang assurant le transport dans l'économie des substances chimiques qui y sont introduites tient donc sous sa dépendance non seulement leur répartition mais aussi la condition essentielle des manifestations de leurs activités physiologiques: le transport de la substance au

niveau des cellules sensibles, susceptible de réagir en leur présence. Ainsi donc, à la mobilité de ce milieu intérieur, sont liées, la diffusion dans l'organisme des substances qui y sont introduites, leur répartition dans les tissus et corollairement, les manifestations physiologiques qu'elles déterminent.

Alors que le sang, durant la période où la substance était introduite dans l'organisme, la transportait aux organes ; lorsque l'introduction a cessé, son rôle se trouve inversé, il se charge de la substance au niveau des tissus qui à ce moment en contiennent comparativement plus que lui et la charrie vers les organes d'élimination, poumon ou rein, qui la rejettent au dehors.

En raison des faits qui précèdent, l'étude de la répartition d'une substance physiologiquement active dans l'organisme doit être complétée par l'étude parallèle des variations de sa concentration dans le milieu sanguin. Les recherches, poursuivies à ces deux points de vue en ce qui concerne l'aldéhyde éthylique, seront donc exposées conjointement. Toutefois préalablement, il importe d'envisager avec quelques détails les conditions expérimentales qui doivent être réalisées au cours de telles recherches.

Ici, plus que pour beaucoup d'autres expérimentations physiologiques, on doit s'attacher, pour obtenir des éléments de comparaison légitimes, à réaliser des expériences en tous points semblables, la moindre modification apportée à la technique étant susceptible d'entraîner des différences considérables dans les résultats. Nous avons déjà signalé les variations qu'apportent, à la répartition, l'utilisation de voies diverses pour la pénétration de la

substance dans l'organisme, mais par ailleurs, la concentration de la solution injectée, la vitesse d'injection, le poids de l'animal (1), son état de nutrition ne sont pas sans influencer également sur les résultats. C'est ainsi que ceux-ci peuvent être notablement différents pour des expériences réalisées sur des animaux aux réserves graisseuses abondantes ou sur des animaux amaigris.

Il est impossible, aussi désirable que ce soit, d'effectuer de nombreuses expériences sur des animaux en tous points identiques; cependant on s'efforcera de se conformer à ces conditions, par contre, certains inconvénients, malgré leur importance, ne peuvent être évités. C'est ainsi que pour comparer les répartitions en fonction de doses diverses injectées dans la circulation, il serait désirable que ces injections fussent faites en un temps toujours identique. Or la toxicité de la substance, notamment dans le cas de l'aldéhyde éthylique, interdit souvent qu'il en soit ainsi. Si on injecte dans la circulation en un temps court, une dose d'aldéhyde même peu élevée, on détermine une syncope d'inhibition bulbaire mortelle, on est donc obligé de proportionner le temps d'injection à la dose à injecter, ce qui constitue un facteur variable pour chaque cas, entraînant tous les inconvénients que nous avons signalés. En raison de ces faits, nous indiquerons toujours les conditions spéciales de chaque expérimentation.

Sauf pour certaines recherches particulières, toutes les expériences sur la répartition ont été réalisées sur des

(1) Les résultats sont modifiés même rapportés au kilog d'animal, lorsque les expériences sont effectuées sur des animaux dont les poids réels sont très différents.

chiens du poids moyen de 15 à 20 kilogs (1). La substance a toujours été introduite dans l'économie par injection intraveineuse lente, continue et régulière par la veine saphène, en utilisant l'appareillage habituel (ampoule graduée, canule intraveineuse, dispositif de réglage) (2).

L'injection intraveineuse continue a l'avantage de faire dérouler lentement les phénomènes qui manifestent l'activité physiologique de la substance, de connaître en fonction de quelles doses ces phénomènes surviennent, puisque à tout instant, les quantités injectées sont connues.

Sauf pour l'étude de la répartition de doses toxiques, les animaux ont toujours été sacrifiés par piqure bulbaire, 5' après la fin de l'injection. Ce délai devant permettre aux dernières quantités injectées de se fixer dans les tissus (3).

Pour certaines expériences où il était indispensable que fut exactement connue la quantité de substance retenue par l'organisme, la proportion ayant quitté celui-ci par exhalation pulmonaire, a été déterminée en utilisant le dispositif antérieurement décrit, de même les quantités éliminées par la voie rénale ont été dans ce cas exactement dosées.

En ce qui concerne les précautions particulières nécessaires pour l'étude d'une substance aussi volatile que

(1) Les organes uniques, comme le bulbe, d'animaux pesant moins de 10 kilogs, ont un poids insuffisant, pour que des dosages précis puissent être effectués lorsque les doses injectées sont minimales.

(2) Au début l'injection est faite avec ménagement de façon à ne point déterminer de syncope respiratoire.

(3) Pour l'injection intraveineuse de doses faibles le délai de 5' est suffisant pour assurer la fixation totale de la substance.

l'éthanal on en trouvera l'indication au chapitre consacré à l'exposé de la méthode de dosage.

Vous rapporterons tout d'abord les résultats des recherches effectuées sur les variations de la teneur du sang en aldéhyde éthylique après injection intraveineuse de doses variables. En possession de ces données, nous envisagerons la question de la répartition de ces mêmes doses dans les divers tissus ou organes ; nous essaierons ensuite de fixer les modalités de cette répartition en fonction de certaines des manifestations physiologiques qu'elles déterminent.

VARIATIONS DU TAUX DE LA CONCENTRATION SANGUINE EN ALDÉHYDE ÉTHYLIQUE

après injection intraveineuse de quantités variables.

L'étude des variations des quantités d'aldéhyde dans le sang en fonction de l'injection de doses faibles, a comme limite obligatoire la dose minima au-dessous de laquelle la substance cesse d'être dosable. C'est ainsi que pour l'injection de quantités d'aldéhyde éthylique égales ou inférieures à 0 gr. 05 par kilog d'animal, dès les premières minutes qui suivent, la substance n'est déjà plus décelable dans le sang : nous avons montré dans nos recherches antérieures que cette disparition aussi rapide, dans le cas particulier de l'éthanal, ne peut être mise entièrement au compte de l'activité de l'exhalation pulmonaire. Pour la plus grande part cette disparition aussi soudaine relève de la fixation qui s'opère au niveau des tissus et liquides interstitiels.

Ce n'est que pour des quantités d'environ 0 gr. 10 par kilog que, après l'injection, le dosage dans le sang est positif, (0 mmg. 200 pour 100 gr.) mais 3' plus tard il est devenu impossible. Chienne *Lise*. Il en est de même pour les doses de 0 gr. 15. On peut donc conclure de ces faits qu'une substance du type de l'éthanal introduite directement dans la circulation en faible quantité ne séjourne dans le sang que durant un espace de temps relativement court, puisque dès les premières minutes

qui suivent l'injection, celui-ci n'en contient plus que des quantités inappréciables.

Il eut été désirable du point de vue comparatif de poursuivre des recherches analogues pour des injections de doses plus élevées en suivant exactement la même technique. Pour les doses faibles, l'injection intraveineuse était poussée en un temps de 4' ou 5'. Pour les doses plus élevées, une injection aussi rapide d'aldéhyde éthylique détermine toujours une syncope respiratoire mortelle. En raison de ces faits nous n'avons pas poursuivi plus avant l'étude de cette question, trop de facteurs d'erreurs intervenant pour retirer toute valeur aux résultats pouvant être obtenus.

RÉPARTITION DE L'ALDÉHYDE ÉTHYLIQUE DANS LES TISSUS

I. — Répartition après injection intraveineuse de faibles quantités d'aldéhyde éthylique.

(Tableau n° VI)

Nous rappellerons en quelques mots la technique, précédemment indiquée, qui a été utilisée. Les animaux d'expérience, ont toujours été d'un poids moyen de 15 à 20 kilogs. L'aldéhyde éthylique a été injectée en solution à 5 o/o dans le sérum physiologique par la veine saphène, en un temps moyen de 4' à 5'. Après l'injection 5' ont été attendues et l'animal a été sacrifié par piqure bulbaire. Les organes ont été prélevés aussitôt en prenant toutes les précautions précédemment indiquées ; pour ces recherches, portant sur des quantités minimales d'aldéhyde, les prélèvements ont été aussi copieux que possible. Malgré cela il existe une quantité minima d'aldéhyde injectée au-dessous de laquelle les dosages, malgré la sensibilité de la méthode, sont impossibles, surtout dans les organes où la possibilité d'effectuer de larges prélèvements est limitée. Il est toutefois intéressant de signaler que l'étude de la répartition tissulaire est, au moins pour une part, dans certains organes, possible pour l'injection de quantités relativement plus

faibles, que celles nécessaires pour l'étude des variations du taux de l'aldéhyde dans le sang.

Pour la dose de 0 gr. 05 par kilog on ne peut déceler d'aldéhyde éthylique et encore en quantité extrêmement minime que dans le poumon. Il n'y a point lieu de voir là une affinité spéciale de l'aldéhyde pour ce tissu, mais une confirmation de ce fait, que l'ordre dans lequel la substance aborde les divers organes trouble grandement les conditions de fixation par pure affinité chimique ou physique.

A la dose de 0 gr. 10 par kilog. (Chienne *Nadia*), des quantités minimales d'aldéhyde sont à l'exclusion de tout autre organe, sauf le poumon, décelables dans le cerveau (3 mmg. 1 0/0).

Pour une dose de 0 gr. 15 par kilog, l'éthanal peut être retrouvée non seulement au niveau du tissu nerveux mais également dans le poumon, le cœur, le rein. La quantité d'aldéhyde dans le cerveau est proportionnellement à la quantité injectée (0 gr. 15 par kilog) plus élevée que pour la dose précédente (0 gr. 10 par kilog : Ethanal trouvée dans le cerveau 3,1 mmg. 0/0 pour une injection de 0 gr. 10 et 5,2 mmg. 0/0 pour 0 gr. 15. Ces faits prouvent l'affinité élective de la substance pour la matière nerveuse.

En ce qui concerne la fixation par d'autres organes, on relève par ordre d'importance des quantités dosables d'aldéhyde dans le poumon, le cœur, le rein.

Fait important, pour les doses considérées, les graisses des régions dorsales, périrénales ou épiploïques ne contenaient dans aucun cas des quantités d'aldéhyde éthylique suffisantes pour être dosées.

TABLEAU N° VI.

Répartition après injection intraveineuse de faibles quantités d'aldéhyde éthylique.

(0 gr. 05 à 0 gr. 15

ou

0,0011 à 0,0033 millimolécules grammes par kilog d'animal.) (1)

Nom de l'animal	Aldéhyde injectée par kilog en gr.	Observations	Cerveau	Graisse périnéale	Graisse épiploïque	Poumon	Cœur	Rein
Kissy, 18*200	0 gr. 05 0,0011	Volume total injecté : 40 ^{cc} (Sérum + CH ³ CHO). Temps d'injection = 20'. Sacrifice 5' après la fin de l'injection.	»	»	»	4,1 0,09	» »	»
Nadia, 23*100	0 gr. 10 0,0022	Volume total injecté = 62 ^{cc} . Temps d'injection = 25'. Sacrifice = 5' après la fin de l'injection.	3,4 0,07	Traces ld.	Traces ld.	5,6 0,12	» »	Traces ld.
Porthos, 21*800	0 gr. 15 0,0033	Volume total injecté = 75 ^{cc} . Temps d'injection = 26'. Sacrifice 5' après la fin de l'injection.	5,2 0,11	» »	» »	5,9 0,13	3,2 0,07	Traces

NOTA. — Les chiffres en italique correspondent à des millimolécules-grammes, les chiffres en romain à des milligrammes.
Le nom de l'animal indique le sexe.

(1) Seuls les organes où l'aldéhyde a pu être dosée ont été notés sur ce tableau.

**II. — Répartition après injection intraveineuse
de quantités moyennes ou fortes d'aldéhyde éthylique.**

(Tableau n^{os} VII et VIII)

Ainsi que nous l'avons déjà indiqué (1), l'injection intraveineuse de quantités moyennes ou fortes d'aldéhyde éthylique n'a pu être réalisée par injection rapide en 4 ou 5' comme pour les injections de faibles quantités. Une telle pratique déterminant toujours une syncope respiratoire mortelle.

L'aldéhyde a été dans ces cas injectée dans le temps minima compatible avec la conservation de la vie de l'animal, ce temps ayant varié environ entre 28' et 31'.

Pour une quantité de 0 gr. 25 par kilog injectée en 28 et en 31' au cours de deux expériences (Tableau n^o VII) chiens *Basset* et *Luc*, l'aldéhyde a pu être dosée dans tous les organes (2) sauf le bulbe.

Dans les deux cas le tissu nerveux contenait une quantité d'aldéhyde supérieure à celle retrouvée dans tout autre organe, souvent près du double. Chez *Basset* la substance blanche contenait la proportion la plus élevée d'aldéhyde 13,9 mmg. 0/0, alors que chez *Luc* c'était la substance grise, 14,4 mmg. 0/0. Quoiqu'il en soit la moyenne générale de fixation sur le système ner-

(1) Ces doses, considérées comme doses fortes, le sont par comparaison avec les doses toxiques, d'un point de vue absolu elles sont minimales comparées à celles qui peuvent être introduites dans l'économie pour le cas de substances comme l'éther ou le chloroforme étudiées de ce même point de vue par Nicloux.

(2) Les dosages effectués sur le système nerveux étant aux limites extrêmes de la sensibilité, les résultats ne sauraient pour ces proportions très minimales et pour des organes d'un poids aussi peu élevé, être considérés comme rigoureux.

TABLEAU N° VII.

Répartition après injection intraveineuse de quantités moyennes d'aldéhyde éthylique.

100 gramme 25

ou

0,0056 millimolécules-grammes par kilogramme d'animal

Nom de l'animal	Aldéhyde injecté en gr.	par kilogramme	Observations	Cerveau	Substance grise	Substance blanche	Bulbe	Cervelet	Moelle épinière	Graisse dorsale	Graisse périrénale	Graisse épiploïque	Foie	Poumon	Cœur	Muscle	Rate	Intestin
<i>Basset</i> 49k800	0 gr. 25	0,0056	Volume injecté : 59 ^{cc} (Sérum + CH ₃ CHO). Temps d'injection : 28'. Sacrifice 5' après la fin de l'injection.	42,4	41,4	13,9	Idosable.	»	42,9	Idosable	8,2	2,1	4,8	7,1	3,2	»	»	8,0
				0,27	0,30	0,31	Id.	»	0,29	Id.	0,15	0,04	0,03	0,16	0,09	»	»	0,18
<i>Luz</i> 23k200	0 gr. 25	0,0056	Volume injecté : 66 ^{cc} . Temps d'injection 31'. Sacrifice 5' après la fin de l'injection.	12,9	44,4	43,8	Id.	11,1	14,8	0,8	9,1	»	2,4	6,4	7,2	Idosable	3,1	6,9
				0,29	0,32	0,31	Id.	0,25	0,33	0,01	0,20	»	0,05	0,13	0,16	Id.	0,07	0,15

NOTA. — Les chiffres en italique correspondent à des millimolécules-grammes, les chiffres en romain à des milligrammes.
Le nom de l'animal indique son sexe.

veux pour les deux expériences a fourni le chiffre de 13 mmg. 0 0/0.

En ce qui concerne la répartition de l'éthanal sur les autres tissus, les chiffres ont été plus variables d'un animal à l'autre : d'une façon générale, les organes les plus riches ont été le poumon, le rein et, dans une expérience, le muscle cardiaque, cependant la proportion d'aldéhyde fixée a toujours été environ moitié moindre de celle retenue par le tissu nerveux ; le foie dans tous les cas a été un des organes qui contenait le moins d'éthanal.

A cette dose de 0 gr. 25 par kilog et pour les conditions d'expérience rapportées, l'aldéhyde a été pour la première fois dosable dans les graisses de réserve de l'organisme, la proportion trouvée y fut cependant faible et ne représentait même pour le cas où elle fut la plus élevée. *Lux* (graisse périrénale 9 mmg. 1 0/0) qu'un peu plus de la moitié de celle trouvée pour le tissu nerveux. La graisse périrénale fut de beaucoup la plus riche en aldéhyde, la graisse épiploïque le fut trois fois moins, la graisse dorsale sous-cutanée n'en contenait que des traces. Ces variations observées par Nicloux pour d'autres anesthésiques, sont conditionnées sans doute par des différences de la circulation sanguine dans ces diverses régions.

Si on envisage le cas de l'injection de doses fortes d'aldéhyde éthylique, environ 0 gr. 35 par kilog. (Tableau n° VIII), on note évidemment une augmentation générale des quantités d'aldéhyde fixées ; c'est ainsi que le chiffre moyen de fixation sur le tissu nerveux passe aux environs de 15 mmg. 0/0. On observe quant aux modalités

TABLEAU N^o VIII.

Répartition après injection intraveineuse de fortes quantités d'aldéhyde éthylique.

(0 gr. 35 à 0 gr. 375

ou

0,0079 à 0,0085 millimolécules-grammes par kilogramme d'animal.)

Nom de l'animal	Aldéhyde injecté en gr.	Observations	Cerveau	Substance grise	Substance blanche	Bulbe	Cervelet	Moelle épinière	Graisse dorsale	Graisse périrénale	Graisse épicloaque	Roe	Poumon	Cœur	Muscle	Rein
<i>Aramis</i> 49x600	0 gr. 35	Volume total injecté : 70 ^{cc} (Sérum + CH ³ CHO)	18,2	48,9	18,8	49,4	47,3	49,4	44,9	48,1	"	4,4	10,0	44,4	3,2	13,2
	0,0079	Temps d'injection : 33'	0,44	0,43	0,42	0,44	0,39	0,43	0,27	0,41	"	0,09	0,22	0,25	0,11	0,29
		Sacrifice 5' après la fin de l'injection.														
<i>Loup</i> 48x200	0 gr. 375	Volume total injecté : 94 ^{cc} .	25,2	26,4	26,2	26,8	19,8	28,4	44,2	16,1	14,9	9,0	10,9	8,1	"	10,1
	0,0085	Temps d'injection : 38'	0,57	0,60	0,59	0,60	0,45	0,63	0,26	0,36	0,34	0,20	0,24	0,19	"	0,22
		Sacrifice 5' après la fin de l'injection.														

NOTA. — Les chiffres en italique correspondent à des millimolécules-grammes, les chiffres en romain à des milligrammes.
Le nom de l'animal indique son sexe.

de cette fixation sur les diverses parties du névraxe, certaines particularités déjà signalées : le bulbe représente généralement l'organe le plus chargé en aldéhyde, cependant dans une expérience, *Loup*, la moelle épinière en contenait une proportion un peu plus élevée que le bulbe lui-même : *Loup* : Moelle = 18 mmg. 10/0; bulbe = 16 mmg. 80/0 (1). Inversement dans l'expérience effectuée sur *Aramis*, la moelle était très peu chargée en éthanal : Moelle = 10 mmg. 00/0; bulbe = 16 mmg. 40/0. Il semble que pour les doses relativement élevées la régularité dans les quantités fixées par les divers tissus (2) s'observe beaucoup moins que pour les doses faibles.

On note que pour ces doses fortes, le muscle cardiaque s'imprègne de façon toute spéciale de la substance en circulation, au point de pouvoir être classé, système nerveux et tissu adipeux mis à part, parmi les organes les plus riches. Ce fait contraste avec les faibles proportions de substance trouvées dans les muscles de la vie de relation. Nicloux a observé des faits analogues pour les anesthésiques généraux qu'il a étudiés. Cette différence peut tenir aux contacts intimes de cet organe avec le sang, mais aussi, ainsi qu'on l'a montré à une composition chimique différente caractérisée par une proportion

(1) Ce sont des différences évidemment minimes et sur lesquelles on ne saurait pouvoir poser de conclusions évidentes.

(2) Nicloux signale dans le cas particulier du chlorure d'éthyle : « Ce qui frappe c'est la diversité des nombres qui représentent pour un même organe la quantité de chlorure d'éthyle au moment de la mort » et il donne des exemples où ces variations sont extrêmement marquées. Ce fait est à rapprocher de celui que nous signalons mais dans le cas de l'aldéhyde il est beaucoup moins marqué. Il est intéressant de noter que dans les deux cas il s'agit de substances extrêmement volatiles.

notablement plus élevée de lipoides. Le foie, même pour ces doses élevées, reste un des organes le moins chargé de substance étrangère.

Si on compare les proportions d'aldéhyde trouvées dans le tissu adipeux pour l'injection de doses moyennes et l'injection de doses fortes, on observe que son augmentation dans ce tissu est proportionnellement beaucoup plus élevée que l'augmentation des doses d'injection. (Comparaison des tableaux n^{os} VII et VIII : graisse péri-rénale). Ce fait de même ordre que celui signalé pour l'augmentation de l'éthanal dans le tissu nerveux prouve l'affinité toute spéciale de cette substance pour la matière grasse.

III. — Répartition après injection intraveineuse de doses toxiques d'aldéhyde éthylique.

(Tableau n^o IX)

Les répartitions entre les divers organes sont pour l'injection de doses toxiques comparables à celles indiquées pour les doses fortes. Toutefois les doses injectées étant plus considérables, chaque organe a pu retenir relativement une quantité plus importante de substance. Les seuls chiffres intéressants à considérer sont ceux des quantités, qui, par leur fixation sur les centres nerveux ont entraîné la mort. Il importe avant d'en aborder l'étude de spécifier les conditions expérimentales qui ont présidé à leurs déterminations.

Les animaux ont reçu lentement une injection intraveineuse d'aldéhyde en solution dans le sérum physiologique jusqu'à ce que la mort survienne, les doses néces-

TABLEAU N° IV.

Répartition après injection intraveineuse de doses toxiques d'aldéhyde éthylique.

(0 gr. 398 à 0 gr. 62.

ou

0,009 à 0,014 millimolécules-grammes par kilog d'animal.)

Nom de l'animal	Aldéhyde injecté en gr. par kilog	Observations	Cerveau	Substance grise	Substance blanche	Bulbe	Cornelet	Moëlle épinrière	Graisse dorsale	Graisse péritonéale	Graisse épiploïque	Foie	Poumon	Cœur	Muscle	Kate	Kein
0 gr. 398 Volume injecté : 78 ^{cc} .																	
0,009 Temps d'injection 35'.																	
Flute, 9*800	0,009	Arrêt de l'injection au moment de la mort.	25,0	25,2	25,9	28,9	25,9	27,4	49,4	32,4	19,9	8,8	17,9	11,9	7,4	"	"
			0,56	0,59	0,58	0,65	0,59	0,61	0,44	0,72	0,45	0,20	0,40	0,29	0,15	"	"
0 gr. 62 Volume injecté : 145 ^{cc} .																	
Poilu, 11*700	0,014	Arrêt de l'injection au moment de la mort.	38,7	38,8	37,9	45,4	3	3,9	36,9	34,2	39,8	29,0	43,2	19,8	21,0	9,8	1,19
			0,88	0,88	0,86	1,02	0,77	0,83	0,77	0,90	0,65	0,30	0,45	0,47	0,22	0,29	0,45
0 gr. 51 Volume injecté : 103 ^{cc} .																	
Finoi, 10*100	0,011	Arrêt de l'injection au moment de la mort.	34,3	34,6	34,0	36,8	32,5	33,4	32,4	41,2	32,7	6,3	43,5	18,7	9,4	12,2	19,9
			0,71	0,78	0,77	0,82	0,73	0,75	0,73	1,00	0,74	0,13	0,30	0,42	0,21	0,28	0,46

NOTA. — Les chiffres en italique correspondent à des millimolécules-grammes, les chiffres en romain des milligrammes.
Le nom de l'animal indique le sexe.

saies ont varié pour les trois chiens mis en expérience (tableau n° IX) entre 0 gr. 398 et 0 gr. 62 par kilog. Les quantités réparties dans les divers organes se sont ressenties de ces différences. On aurait pu supposer que ces variations n'apporteraient aucune modification à la fixation réalisée au niveau des centres nerveux et plus particulièrement au niveau du bulbe : la mort devant survenir dans tous les cas pour des fixations sensiblement analogues de toxique. Or cependant en ce qui concerne cet organe, on constate que les proportions d'aldéhyde fixées par lui ont varié parallèlement aux différences des quantités toxiques injectées (1).

Quoiqu'il en soit, au moment de la mort, on a trouvé dans le bulbe des quantités d'aldéhyde variant entre 28 mmg. 9 et 45 mmg. 10/0 ; dans le cerveau des quantités un peu inférieures, la substance grise étant légèrement plus chargée d'éthanal que la substance blanche. Les quantités particulièrement minimales de substance active trouvées après la mort au niveau des centres nerveux montrent le pouvoir toxique relativement élevé que l'aldéhyde éthylique exerce sur ces organes et confirment les données fournies par la simple expérimentation physiologique.

(1) Pour la paralaldéhyde étudiée ultérieurement, les quantités trouvées dans le bulbe après la mort par intoxication, ont été pour plusieurs expériences de valeurs beaucoup plus proches.

Étude Physiologique de la Paraldéhyde Éthylique.

GÉNÉRALITÉS CHIMIQUES

Un des faits les plus intéressants de l'histoire des aldéhydes est la particularité remarquable de leurs condensations intermoléculaires. Elles peuvent se condenser suivant trois types divers :

- 1°. — Condensation simple avec union par l'atome de carbone. = aldolisation
- 2°. — Condensation avec déshydratation = crotonisation
- 3°. — Condensation simple avec union par l'atome d'oxygène polymérisation

La condensation simple avec union par l'atome d'O de la fonction aldéhyde de l'éthanal donne lieu à la formation de deux isomères stéréochimiques ; l'un étant comme l'a admis Friedel en position *cis* : métaldéhyde ; l'autre en position *trans* : paraldéhyde.

Le phénomène de la condensation se produit sous l'influence des substances les plus diverses agissant en proportions relativement très minimes en véritables catalyseurs, (acide sulfureux, acide chlorhydrique, chlorure de calcium, chlorure de zinc, etc).

Les polymères ainsi obtenus présentent une stabilité très grande, ce n'est que sous l'action de réactifs relati-

vement violents que la dépolymérisation peut être réalisée.

La condensation moléculaire modifie profondément la structure des molécules composantes et notamment la fonction aldéhydique qui les caractérise et si le nom reste, ce n'est que pour rappeler l'origine du corps nouveau formé mais non pour caractériser sa nature chimique. La paraldéhyde ne présente plus les réactions qui caractérisent la fonction aldéhyde, la substance a perdu ses propriétés réductrices, ses facultés de combinaisons avec l'ammoniaque, le bisulfite de soude. Du point de vue chimique la comparaison entre l'aldéhyde et son produit de polymérisation, la paraldéhyde, ne saurait donc être que relative. Du point de vue physiologique ou plutôt pharmacologique, il en est, avons-nous déjà dit, tout autrement, il est intéressant de rechercher le retentissement que peut avoir, sur les propriétés physiologiques d'une molécule, le fait du simple changement de position d'un atome d'oxygène qui, libre dans la fonction aldéhyde se met dans la paraldéhyde à cheval sur deux carbones différents.

La paraldéhyde, liquide dont la fluidité et la mobilité rappellent celles de l'alcool, possède, pour une part, l'odeur de l'éthanal duquel elle dérive, mais est moins suffocante et moins désagréable. Sa saveur est chaude, piquante, un peu astringente. Elle cristallise lorsque la température s'abaisse aux environs de -10° ; elle fond à $-10^{\circ} 5$, mais reste facilement en surfusion. Elle bout à la pression ordinaire à 124° , sa densité légèrement inférieure à celle de l'eau est de 0,998 à 15° . Elle est soluble dans 8 ou 9 fois son poids d'eau, sa solubilité

dans ce milieu étant beaucoup plus grande à froid qu'à chaud, elle est comme tous les corps de cette série, soluble dans l'alcool et l'huile.

On ne doit, au cours d'expérimentations de l'ordre de celles que nous avons poursuivies, n'utiliser que des substances présentant la plus grande pureté. La paraldéhyde possède, avons-nous dit, une stabilité relativement grande. Toutefois la distillation fractionnée, moyen indispensable de purification, libère toujours une certaine quantité d'éthanal, en quantité minime sans doute, mais susceptible cependant de modifier l'activité physiologique propre de la paraldéhyde. Il y a lieu, avant d'effectuer tout essai biologique, de distiller la substance avec une colonne suffisante pour réaliser une distillation fractionnée rigoureuse afin d'éliminer toute trace du catalyseur ayant servi à la préparation. La paraldéhyde ainsi distillée sera ensuite purifiée par des cristallisations successives à une température de -15° et conservée en flacon coloré à l'abri de la lumière, enfin la présence d'aldéhyde libre y sera fréquemment recherchée par les réactifs habituels.

GÉNÉRALITÉS SUR L'ACTION PHYSIOLOGIQUE DE LA PARALDÉYDE

La paraldéhyde découverte par Weidenbuch dès 1829, ne fut étudiée au point de vue de son action physiologique, que beaucoup plus tard par Cervello en 1882 (1). Jusqu'à ce moment on admettait, sans preuve, que cette substance possédait la même activité physiologique que l'aldéhyde acétique, cette dernière relativement

(1) Cervello : Loc. cit.

bien connue depuis les travaux d'Albertoni et Lussana (1).

Cervello étudie l'action de la paralaldéhyde sur la grenouille, le lapin et le chien, il conclut que cette substance possède un pouvoir hypnotique, provoquant un sommeil non précédé d'excitation : qu'elle ralentit la respiration et qu'à doses élevées, la mort peut survenir par simple arrêt respiratoire, sans convulsions asphyxiques. Les dominantes de l'action physiologique étant ainsi très exactement posées. Cervello analyse de plus près chaque phénomène, il observe que l'absorption stomacale s'effectue avec une grande rapidité, que les effets hypnotiques se produisent chez le chien 5' après l'ingestion, il note que l'abolition de la sensibilité et des réflexes, ne peut être obtenue que pour des doses susceptibles d'entraîner la mort par arrêt respiratoire. Toutefois il constate que chez la grenouille, la suspension de la sensibilité peut être réalisée sans danger parce que la respiration cutanée permet, en suppléant à la respiration pulmonaire, d'utiliser des doses beaucoup plus élevées. L'auteur conclut : la paralaldéhyde à dose moyenne influe sur les centres nerveux et surtout sur le cerveau, à dose forte elle influe sur la moelle, abolit les réflexes, enfin, elle paralyse le bulbe et arrête la respiration.

Cet important travail tant par l'ampleur des recherches que par l'exactitude de la plupart des conclusions qu'il fournit constitue, aujourd'hui encore, un des monuments les plus importants de l'histoire physiologique de la paralaldéhyde, nous aurons l'occasion, au cours de divers chapitres de cette étude d'envisager à nouveau par le détail les faits expérimentaux rapportés par cet auteur.

1) Albertoni et Lussana: Loc. cit.

Cervello comme conclusion pratique de ses recherches sur l'animal recommande après quelques épreuves réalisées sur lui-même l'emploi thérapeutique de la paralaldéhyde comme hypnotique. A dater de ce moment les expérimentations sur l'homme se multiplient. Fédérici (Palerme), Morselli (Milan), Peretti (Berlin), Albertoni (1). Les conclusions sont en général favorables, l'effet hypnotique manque rarement, dans 8 o/o seulement des cas (Morselli), le sommeil est calme, très semblable au sommeil naturel, survenant assez rapidement. Les auteurs reconnaissent à la substance des avantages sur le chloral et notamment son innocuité même à forte dose pour le cœur. En Angleterre, en Allemagne, des recherches et des conclusions, analogues dans leur ensemble sont rapportées (Brown, Berger, Massius) (2) vers la même époque en France Dujardin Baumetz (3), puis Ch. Eloy (4) publient les résultats de leurs recherches expérimentales. Dujardin Baumetz après avoir essayé sans succès d'administrer à titre d'hypnotiques à des malades, de l'aldéhyde éthylique, de l'aldéhydate d'ammoniaque, aborde l'étude de la paralaldéhyde. Son élève L. Coudray (5) consigne et développe dans sa thèse, ses résultats.

(1) Morselli, *Il pisani*, 1883, n° 4, 5, 6; Peretti, *Berliner Klin. Woch.*, octobre 1883; Albertoni, *Sur l'effet hypnotique de la paralaldéhyde*. *Arch. italiennes*, n° 2, 1883.

(2) Brown, *Sur l'emploi thérapeutique et hypnotique de la paralaldéhyde*. *Brit. Méd. Journ.*, mai 1883, p. 966; Masius, cité par Francotte, *Ann. Soc. méd. chir. de Liège*, 1883, décembre, p. 479.

(3) Dujardin-Baumetz, *Bulletin et mémoires de la Soc. de thérapeutique*, 29 février-15 mars 1884, *Bulletin général de thérapeutique*, 30 janvier 1884.

(4) Ch. Eloy, *La paralaldéhyde et ses propriétés hypnotiques*. *Union méd.*, 15 janvier 1884, n° 8, p. 185.

(5) L. Coudray, *Recherches sur les propriétés physiologiques et thérapeutiques de la paralaldéhyde*, Thèse de Paris, 1884.

Hénocque (1) dans le même temps, d'un point de vue purement physiologique, entreprend l'étude de l'action de la paraldéhyde sur les phénomènes de la nutrition. Ayant vérifié le pouvoir hypnotique sur le cobaye et le lapin, il constate que cette substance détermine aux doses hypnotiques, un abaissement notable de la température, pouvant atteindre en quelques heures 5° et même 8°, il conclut que cette action est due à une diminution considérable de la valeur des échanges. Ce travail termine pour une longue période la série des recherches d'ordre physiologique sur la paraldéhyde.

C'est seulement en 1892, que Quinquaud (2) reprend l'étude thérapeutique expérimentale et clinique de la paraldéhyde. La plus grande partie de ce travail est consacrée à l'action qu'exerce cette substance sur les échanges respiratoires, toutefois l'auteur étudie également les actions hypnotique, anesthésique, et hypothermisante, ainsi que l'action sur le sang.

Cette étude, sauf quelques rares documents de valeur secondaire, est le dernier travail important paru sur l'action physiologique de la paraldéhyde éthylique.

Le point de vue historique auquel nous nous sommes placé dans le cours exposé qui vient d'être fait, ne nous a point permis de dégager avec une clarté et une précision suffisantes les faits essentiels qui caractérisent les diverses modalités de l'action physiologique de la paral-

(1) Hénocque. — *De l'influence de la paraldéhyde sur la calorification, sur l'oxygénation de l'hémoglobine et sur les phénomènes d'échanges.* — C. R. Soc. de Biologie 1884.

(2) Quinquaud. — *Étude de thérapeutique expérimentale et clinique* Paris. Sociétés d'Éditions scientifiques 1892.

déhyde éthylique, nous les résumerons dans une rapide vue d'ensemble.

La paralaldéhyde, chez toutes les espèces animales, détermine un ensemble de phénomènes généraux, qui à l'intensité et à la rapidité d'action près, sont dans tous les cas identiques et comparables. Elle manifeste son action de façon élective sur l'axe gris encéphalo-médullaire et, à titre tout à fait accessoire, sur le système sympathique. La première atteinte subie par le système nerveux porte sur la substance grise corticale : action d'excitation qui se manifeste par des phénomènes d'agitation, d'activité psychique très marquée s'accompagnant très promptement de troubles dans l'exécution des mouvements volontaires : marche mal assurée, titubation. Puis survient une paralysie progressive de la substance grise corticale qui correspond au développement de la phase d'action hypnotique : tendance au sommeil, puis sommeil confirmé, enfin sommeil plus ou moins profond, pouvant devenir comateux, suivant la dose. Durant ce temps, la marche progressive de l'imprégnation nerveuse, se poursuit et se caractérise par des modifications, puis l'abolition de la sensibilité et de la réflexivité : la résolution musculaire devient complète. L'atteinte de la moelle se manifeste encore par le fait que les impressions douloureuses cessent d'être transmises par cet appareil conducteur : l'anesthésie est complète. La paralaldéhyde possède donc, en plus de son action principale hypnotique, une action anesthésique générale.

Si, lorsque la phase d'hypnoanesthésie est réalisée, de nouvelles quantités de substance active sont encore introduites dans l'organisme, le bulbe à son tour manifeste

son atteinte par des troubles plus ou moins graves du rythme et de l'amplitude respiratoire, puis par l'arrêt de la respiration qui entraîne l'arrêt cardiaque et la mort. Le tableau que nous venons de rapidement tracer, montre que par beaucoup de ses caractères, l'action physiologique de la paraldéhyde est comparable à celle qu'exerce le chloral.

Respectant le plan déjà suivi pour l'étude de l'aldéhyde éthylique, nous envisagerons successivement dans les chapitres qui vont suivre : la toxicité de la paraldéhyde, son action sur le système nerveux, au moins dans ses modalités les plus importantes, action hypnotique et anesthésique ; l'action sur les appareils de la respiration et de la circulation. Enfin nous aborderons en terminant, la partie la plus importante de ce travail : la répartition de la paraldéhyde dans l'organisme, pour des conditions expérimentales diverses, et plus particulièrement en fonction de diverses manifestations de son action physiologique.

TOXICITÉ DE LA PARALDÉHYDE ÉTHYLIQUE.

On ne trouve dans la littérature aucun travail systématique et complet sur l'étude de la toxicité de la paraldéhyde ; les auteurs ayant été surtout préoccupés des qualités hypnotiques de cette substance. Les quelques indications relatives à cette question sont éparses au milieu de recherches d'ordres variés, nous les rapporterons au cours de l'exposé de nos propres travaux.

Nous avons étudié la toxicité de la paraldéhyde chez

les diverses espèces animales les plus habituellement utilisées aux travaux de laboratoire.

Pour chaque espèce nous avons envisagé successivement la symptomatologie liée au développement de l'action toxique, la grandeur des doses toxiques en fonction des diverses voies d'introduction dans l'organisme, enfin la question plus particulièrement liée au sujet de ce travail : la répartition pour les doses toxiques de la substance dans les divers tissus et organes ; toutefois, l'exposé de ces dernières recherches a été reporté à l'étude générale de la répartition de la paraldéhyde dans l'organisme.

L'étude de la toxicité de la paraldéhyde ne présente pas les mêmes difficultés que pour l'aldéhyde éthylique, son action moins brutale peut être mieux étudiée dans sa progression et ses modalités, la substance, moins irritante, peut être introduite par diverses voies dans l'organisme, sans que l'intervention du facteur douleur trouble comme pour l'aldéhyde la symptomatologie toxique qui lui est propre.

I. Symptomatologie toxique de la paraldéhyde chez le chien.

Le chien est l'animal de choix pour l'étude de la symptomatologie toxique des substances de cette série, dans l'ensemble il réagit à peu près comme l'homme, en raison du développement et de la sensibilité toute particulière de son système nerveux.

L'action toxique que la paraldéhyde détermine chez cet animal est dominée par l'action élective que cette sub-

stance exerce sur le système nerveux central. A ce point de vue, son action est comparable à celle qu'on observe au cours des intoxications par les divers hypnoanesthésiques ; de plus, si elle n'est point identique, elle offre au moins des caractères de ressemblance avec l'intoxication chloralique, ce qui n'a rien pour surprendre.

La mort par la paraldéhyde peut, comme pour l'aldéhyde éthylique et pour la plupart des hypnoanesthésiques, survenir du fait de deux processus distincts et pour l'introduction dans l'organisme de doses extrêmement différentes. Elle peut résulter de l'introduction brusque dans l'économie d'une quantité relativement minime de toxique, l'arrêt des fonctions organiques se produisant par syncope. Dans un autre cas, la pénétration du toxique s'effectuant avec ménagement, lentement et progressivement, l'arrêt des fonctions vitales ne survient que pour des doses relativement considérables et lorsque les centres nerveux ayant subi une imprégnation massive sont paralysés. Ces mécanismes de l'action mortelle sont comparables, avons-nous dit, à ceux qui s'observent pour la plupart des hypnoanesthésiques ; toutefois, ici, comme pour l'aldéhyde éthylique, le mécanisme de la syncope primitive est essentiellement différent. Pour un anesthésique général comme le chloroforme, cette syncope est cardiaque ; le cœur s'arrête brusquement, la respiration, un temps encore, s'effectue, ce n'est que dans certains cas exceptionnels que la syncope peut être primitivement respiratoire. Dans le cas de la paraldéhyde, et d'ailleurs pour toutes les substances de cette série que nous avons étudiées, la syncope est toujours respiratoire : brutalement, si la pénétration du toxique est importante et rapide, il

il y a arrêt de la respiration ; plus lentement, toutefois en un temps qui n'excède pas quelques minutes si les doses et la rapidité d'introduction sont plus ménagées, la respiration se ralentit, diminue considérablement d'amplitude et s'arrête bientôt. Dans le cas de syncope vraie, subite, l'arrêt respiratoire s'effectue en inspiration forcée, les muscles accessoires d'inspiration en contracture. Lorsque l'arrêt respiratoire survient plus lentement il s'effectue semble-t-il de façon indifférente, souvent en expiration.

Le cœur bat relativement longtemps encore après que la respiration est arrêtée, d'abord normalement, puis en présentant une accélération qui s'accuse de plus en plus, l'amplitude diminue bientôt progressivement et en général 2' à 3' 30" après l'arrêt de la respiration l'arrêt du cœur survient à son tour.

On trouvera le détail de ces phénomènes dans l'expérience réalisée sur le chien *Braque*.

Mort par syncope primitive.

Chien *Braque* 13 kgs 900. — Injection intraveineuse (V. saphène) de paraldéhyde éthylique, solution à 8 o/o dans le sérum physiologique Vitesse d'injection ; 10 cc. par minute. — Dose injectée, 0 gr. 50 par kilog. d'animal.

0h,0',00"	Début de l'injection.
0h,1',	Fin de l'injection.
1',30"	Arrêt respiratoire, inspiration forcée, gueule ouverte, muscles respiratoires accessoires en contracture. Quelques mouvements convulsifs. Le cœur bat normalement à 104 pulsations par minute.
2'	Arrêt respiratoire total.
2',15"	Un effort respiratoire violent, tirage sus sternal très marqué, le thorax reste en inspiration forcée

2',30"	Cœur normal. Disparition complète des divers réflexes. Mydriase totale; le thorax reste en inspiration forcée. Début d'accélération cardiaque (130 pulsations).
3'	Le cœur est de plus en plus rapide, 160 pulsations à la minute, son impulsion est plus faible.
3',30"	Cœur très rapide, précipité, impulsion faible
3',45"	Cœur à peine perceptible. Arrêt.

Arrêt respiratoire. 30" après la fin de l'injection.

Début des troubles cardiaques. 1'30" — —

Arrêt du cœur. 2'45" — —

Le mécanisme de la syncope respiratoire du début de l'action de la paraldéhyde, injectée par voie intraveineuse est vraisemblablement le même que celui que nous avons indiqué pour l'aldéhyde éthylique, il s'agit d'une inhibition réflexe, trouvant son origine au niveau du parenchyme pulmonaire, par action d'irritation locale. Les preuves que nous en avons fournies pour l'éthanal trouvent ici leur application, toutefois la paraldéhyde étant beaucoup moins irritante et suffocante que l'aldéhyde éthylique détermine beaucoup moins aisément et fréquemment cet accident.

Comme pour l'aldéhyde éthylique, la dose susceptible de déterminer la mort par syncope est assez variable; (tableau n° XII), elle dépend surtout de la susceptibilité propre du sujet et de l'intensité de ses réactions nerveuses mais ainsi que nous l'avons déjà indiqué, elle dépend également de la rapidité avec laquelle la substance est jetée dans le torrent circulatoire. Quoiqu'il en soit, la dose minima efficace susceptible de déterminer la syncope respiratoire mortelle est aux environs de 0 gr. 30 à 0 gr. 40 par kilog d'animal.

A cette mort survenant dès le début de l'action de la

paraldéhyde injectée par voie intraveineuse, il y a lieu d'opposer la mort tardive par paralysie des centres bulbaires ; celle-ci survenant par saturation toxique. Elle peut expérimentalement être réalisée chez le chien par deux procédés différents : l'injection intraveineuse lente ou ménagée ou l'absorption stomacale. L'inhalation pulmonaire est difficilement applicable, la substance étant insuffisamment volatile (1).-

Les deux techniques précédentes sont intéressantes à utiliser concurremment, l'ingestion permet d'observer plus complètement la symptomatologie, l'animal pouvant être laissé libre durant tout le temps de l'expérience. Au point de vue physiologique, la voie intraveineuse permet des constatations plus nombreuses et plus précises : connaissance exacte à tout instant de la quantité en circulation, possibilité de faire varier la rapidité de pénétration du toxique, de connaître par des prises de sang l'état de saturation de l'organisme aux diverses étapes de l'action toxique.

Nous rapporterons un exemple d'intoxication par absorption digestive et un exemple par voie d'injection intraveineuse.

Intoxication par absorption digestive de paraldéhyde.

Chien « Flute » 14 kgs 500. — Ingestion stomacale à la sonde d'une solution aqueuse de paraldéhyde à 8 o/o. Dose toxique ingérée, 2 gr. 75 par kilog d'animal.

0^h, 0', 0'' Ingestion.

2' Agitation, promenade, mouvements incessants.

(1) Quelques auteurs ont pu déterminer le sommeil par inhalation de paraldéhyde, mais nos propres essais nous ont montré que l'action était dans ces conditions très lente à survenir et incomplète. Déterminer une action toxique par cette voie semble impossible.

4'	Même état, éternuements. Début d'incoordination des mouvements des membres postérieurs.
5'	Titubation très marquée, ivresse.
6'	Ivresse de plus en plus accentuée, chute en avant. Incoordination et faiblesse musculaire très marquée.
7'	Chutes fréquentes, station debout difficile, se heurte violemment à ce qui l'environne.
8'	Immobilité progressive, léger tremblement généralisé. Quelques phénomènes de contracture clonique transitoires.
9'	Torpeur progressive, mouvements carphologiques des membres antérieurs.
10'	Torpeur, somnolence légère, mais l'animal répond aux appels même discrets
12'	Secousses fibrillaires des muscles, diminution de la réflexivité. Résolution musculaire.
14 à 16'	Perte de la conscience, sommeil de plus en plus profond, l'animal ne répond plus aux appels, mais peut être réveillé en le secouant. Disparition des réflexes tendineux.
20'	L'animal ronfle bruyamment les yeux clos, ne peut plus être éveillé. Le réflexe cornéen présent jusqu'alors disparaît.
25'	Sommeil extrêmement profond, immobilité absolue. La température rectale s'est abaissée de 1°.
35'	Abaissement thermique de 2°.
2 ^h	Même état, respiration profonde, lente, régulière : cœur bien frappé, lent (75 pulsations), Abaissement thermique 2°5.
3 ^h	Même état, respiration plus ralentie, cœur bien frappé (108 pulsations), Abaissement thermique, 5°5.
4 ^h 13'	Ralentissement progressif de la respiration qui devient superficielle, inappréciable, cœur toujours bien frappé mais très lent, 48 pulsations à la minute. Arrêt progressif de la respiration et mort par arrêt secondaire du cœur.

Les doses mortelles, dans les deux cas, par ingestion ou injection, se sont montrées assez identiques : 2 gr. 75 et 2 gr. 210 par kilog d'animal. L'action a été plus rapide par voie intraveineuse comme il est de règle.

L'élimination pulmonaire de la paraldéhyde évaluée

TABLEAU N° X
Intoxication par injection intraveineuse lente et continue de paralaldéhyde.
C'hien « NÉRON. — 15 kilogs 800.

Temps	Volume injecté	Par aldéhyde injectée par kilog d'animal	OBSERVATIONS
0 0 0			Début de l'injection.
5'	20 ^{cc}	0,113	Agitation légère.
7'	30 ^{cc}	0,170	Somnolence.
13'	50 ^{cc}	0,284	Somnolence, respiration plus régulière, plus profonde.
15'	60 ^{cc}	0,341	Sommeil léger, accélération de la respiration.
17'	70 ^{cc}	0,398	Sommeil assez profond, respiration accélérée. Abolition des réflexes.
20'	80 ^{cc}	0,455	Sommeil profond. Disparition du réflexe cornéen.
27'	110 ^{cc}	0,626	Sommeil calme et profond, respiration régulière. Augmentation du débit de l'injection. Anesthésie complète.
33'	150 ^{cc}	0,752	Accélération de la respiration, diminution d'amplitude.
42'	200 ^{cc}	1,136	Respiration régulière, sommeil profond comateux, aucun autre symptôme.
43' 30"	210 ^{cc}	1,196	Apparition de quelques extrasystoles, si on accélère momentanément le débit, troubles respiratoires instantanés, qui cessent si on ralentit la pénétration.
50'	250 ^{cc}	1,420	Diminution de l'amplitude de la respiration.
54'	275 ^{cc}	1,566	Sommeil toujours très profond, comateux. L'animal est de plus en plus sensible à la moindre augmentation un peu rapide du débit, celui-ci étant susceptible de déterminer la mort.
59'	300 ^{cc}	1,704	Au débit normal de 6 ^{cc} par minute, aucun symptôme d'asphyxie.
1 h 5'	325 ^{cc}	1,851	La respiration devient très superficielle et se ralentit progressivement.
1 h. 16'	389 ^{cc}	2,215	Asphyxie progressive, arrêt de la respiration, le cœur continue à battre encore 2'45". Mort.

durant tout le temps de l'expérience a été relativement minime. Si on en tient compte dans les calculs, et qu'on considère comme dose toxique, les quantités injectées, moins les quantités éliminées par cette voie, on trouve le chiffre de 2 grammes par kilog au lieu de 2 gr. 10, dose injectée.

Les symptômes liés à l'action toxique ont été ceux déjà décrits : la mort est toujours survenue par arrêt progressif de la respiration : le cœur ne s'étant arrêté qu'après la respiration.

Les augmentations des taux de concentration sanguine de la paraldéhyde en fonction des quantités ayant pénétré dans l'organisme sont intéressantes à considérer, mais leur étude trouvera place en même temps que d'autres recherches de même ordre au chapitre spécial de la répartition de la paraldéhyde dans l'organisme. Nous n'envisagerons ici que les rapports entre le taux des concentrations sanguines et l'action toxique. En général, au moment de la mort, les quantités de paraldéhyde contenues dans le sang artériel (prélèvement à l'artère fémorale) ont été aux environs de 100 mmg. pour 100 grammes de sang mais en fait ces quantités peuvent varier dans des limites assez larges entre 88 mmg. 0 et 222 mmg. 9 0/0.

Au début de l'injection intraveineuse de paraldéhyde, si on accélère transitoirement le débit, faisant, par conséquent, pénétrer subitement une quantité plus importante de substance, et augmentant de ce fait durant un moment le taux de concentration sanguine, on ne constate l'apparition d'aucun symptôme particulier. Si l'augmentation du débit est importante et surtout si elle se maintient un certain temps, la mort par arrêt respiratoire peut survenir. C'est ainsi que si l'animal reçoit une

injection continue telle que, à un instant donné, la concentration sanguine en paraldéhyde soit d'environ 60 mmg. o/o, l'animal ne présentant à ce moment aucun accident respiratoire, il suffit qu'une augmentation du débit élève le taux de cette concentration durant un temps aux environs de 150 mmg. o/o pour que des accidents respiratoires surviennent. Au fur et à mesure que l'animal a reçu plus de paraldéhyde, il devient de plus en plus sensible aux moindres augmentations apportées au taux de la concentration de la substance dans le sang. C'est qu'en fait il n'existe point un taux exact de concentration sanguine de la substance toxique, pour lequel survienne automatiquement la mort. Ce taux est variable, nous avons dit que dans le cas particulier il est aux environs de 100 mmg. pour 100 grammes de sang. Mais la mort peut survenir pour des taux notablement inférieurs car ce qui importe c'est la quantité de substance toxique qui a été fixée par le centre nerveux et en particulier par le bulbe, or, s'il existe sans aucun doute un rapport entre la concentration sanguine et les quantités fixées par la substance nerveuse, il est d'autres facteurs qui interviennent pour modifier cette fixation.

Nous aborderons la discussion de ces faits à l'occasion de l'exposé de nos recherches sur la répartition de la paraldéhyde dans les tissus et organes.

II. Doses toxiques de paraldéhyde chez le chien.

Les auteurs qui ont les premiers étudié l'action physiologique de la paraldéhyde ont réalisé la plupart de leurs expériences sur le lapin, aussi, trouve-t-on dans la litté-

TABLEAU N° XL.
Toxicité de la Paralaldéhyde par voie d'ingestion.

Dose ingérée par kilog d'animal	Résultats	OBSERVATIONS
1 gr.	survie	Sommeil profond sans incident.
1 gr. 25	survie	Sommeil profond, durée 12 heures.
1 gr. 50	survie	Sommeil comateux, durée 16 heures.
1 gr. 75	survie	Sommeil comateux, ralentissement respiratoire très marqué.
1 gr. 80	mort	Sommeil comateux jusqu'à la mort survenant en 14 heures.
1 gr. 85	survie	Sommeil comateux, périodes d'asphyxie par année. Rétabli en 20 heures.
1 gr. 95	mort	Mort dans le coma 24 heures après l'ingestion.
2 gr.	survie	Coma 24 heures, somnolent durant 12 heures encore.
2 gr. 05	mort	Mort en 4 heures. Coma, anesthésie complète, arrêt respiratoire.
2 gr. 10	mort	Mort en 3 h. 4/2. d°
2 gr. 50	mort	Mort en 30'. d°

rature peu de renseignements en ce qui concerne la grandeur des doses toxiques chez le chien.

Pouchet (1), sans préciser davantage, écrit que la dose toxique pour cet animal s'élève à plus de 1 gramme. Cette quantité est malgré son imprécision certainement trop faible.

Dujardin-Baumetz (2), fixe la dose toxique par ingestion à environ 2 grammes par kilogramme et décrit une symptomatologie identique à celle que nous avons précédemment rapportée. L. Coudray (3), dans sa thèse fournit des chiffres de même ordre. Nous avons repris cette étude et on trouvera dans le tableau n° XI, le résumé d'un certain nombre d'expériences sur la toxicité de cette substance par ingestion. Il résulte de ces recherches que l'ingestion de 2 grammes de paraldéhyde est pour le chien toujours mortelle, la mort survenant en moins de 24 heures. Les doses plus faibles de 1 gr. 80 à 2 grammes permettent assez souvent la survie, environ dans la moitié des cas; pour déterminer une mort rapide en moins de quatre ou cinq heures, il est nécessaire d'utiliser des doses d'environ 2 gr. 10 par kilogramme d'animal.

La dose toxique par injection sous cutanée n'est que très légèrement inférieure à celle par ingestion. Elle peut être fixée aux environs de 1 gr. 85 à 1 gr. 90 par kilogramme. Dans un cas, il y a eu survie pour une dose plus élevée de 2 gr. 07, fait exceptionnel, lié sans doute à des conditions de résorption différentes.

(1) Pouchet, *Leçons de Pharmacodynamie*, Vol. II, page 75.

(2) Dujardin-Baumetz, *Bulletin et mémoires de la Société de Thérapeutique*, 29 février-15 mars 1884; *Bulletin général de Thérapeutique*, 30 janvier 1884.

(3) L. Coudray, *Thèse de Paris*, 1884.

(4) Houdaille, *Thèse de Paris*, *Etude expérimentale et critique sur les nouveaux hypnotiques*, *Thèse de Paris*, 1893.

La détermination de la dose toxique par injection intraveineuse a été envisagée de plusieurs points de vue différents :

1° Dose susceptible de déterminer la mort rapide par syncope respiratoire primitive.

2° Dose toxique par paralysie bulbaire.

3° Dose d'arrêt cardiaque chez l'animal soumis à la respiration artificielle.

Pour les conditions d'expériences où nous nous sommes placé, l'injection intraveineuse d'environ 0 gr. 30 à 0 gr. 35 de paralaldéhyde par kilog, détermine à coup sûr, une syncope respiratoire mortelle. La rapidité avec laquelle l'injection est poussée dans la circulation influe grandement sur l'apparition de la syncope. La dose de 0 gr. 25 peut être mortelle si au lieu d'être injectée comme dans les expériences précédentes en 10", elle est poussée en 2".

Il importe de se rappeler l'importance, bien connue pour les anesthésiques généraux utilisés dans la pratique chirurgicale, qu'il y a lieu d'attacher pour l'apparition de la syncope primitive, cardiaque ou respiratoire, à la susceptibilité nerveuse de l'animal; ces faits expliquent que la détermination de la dose toxique, susceptible d'entraîner la mort par le mécanisme de la syncope primitive soit sujette à des variations étendues et ne constitue pas une donnée rigoureuse.

III. — Détermination de la dose de paralaldéhyde provoquant la mort par paralysie bulbaire.

Nous avons précédemment rapporté le protocole de deux expériences qui nous ont permis de déterminer,

**Détermination de la dose de Paraldehyde provoquant la mort par syncope
respiratoire primitive.**

Conditions de l'expérimentation.	Dose injectée par kilog d'animal	Résultats	OBSERVATIONS
—	—	—	—
Injection dans la veine saphène de la dose en solution dans 10 ^{cc} de serum physiologique.	0,05	survie	On compte comme instant de la mort l'arrêt cardiaque.
Injection effectuée en un temps de 40".	0,05	survie	Aucun symptôme appréciable.
	0,15	survie	d°
	0,25	survie	d°
	0,27	survie	Dyspnée, agitation, toux.
	0,30	mort en 43'	Dyspnée d'effort, longues périodes d'apnée. Retabli rapi- dement.
	0,32	mort en 6'	Arrêt instantané de la respiration, apnée prolongée; puis efforts violents d'inspiration durant 5'. Mort en 13'.
	0,35	mort en 4'	d°
	0,40	mort en 3'	Arrêt immédiat de la respiration, quelques inspirations forcées.
			Arrêt immédiat et définitif de la respiration, arrêt du cœur 230" après.

TABLEAU N° XIII.

Doses de Paralaldéhyde déterminant la mort par paralysie bulbaire.

Nom de l'animal	Poids de l'animal	Quantités injectées	Quantités injectées par kilog d'animal	Quantités moyennes injectées par minute	Durée totale de l'expérience	OBSERVATIONS
« <i>Perte</i> »	18 k.	35 gr. 70	1 gr. 983	0 gr. 297	120'	Mort en 2 heures.
« <i>Favari</i> »	45 k. 300	31 gr. 14	2 gr. 042	0 gr. 302	103'	Mort en 1 h. 43'.
« <i>Néron</i> »	45 k. 800	35 gr. 04	2 gr. 245	0 gr. 460	76'	Voir observation détaillée
« <i>Juana</i> »	43 k. 200	22 gr. 93	2 gr. 42	0 gr. 322	74'	Mort par asphyxie.
« <i>Carlos</i> »	46 k. 700	38 gr. 27	2 gr. 291	0 gr. 296	129'	do

par voie d'absorption digestive et d'injection intraveineuse, les doses de paraldéhyde susceptibles de provoquer la mort par imprégnation toxique des centres nerveux et paralysie consécutive. On trouvera dans le tableau n° XIII le résumé de cinq expériences de cet ordre.

Les résultats rapportés sont généralement comparables ; l'imprégnation du bulbe et la paralysie du centre respiratoire, qui en est la conséquence immédiate ont été réalisées généralement pour la pénétration d'une dose d'environ 2 gr. à 2 gr. 29 par kilog. Cette quantité n'est pas en fait très éloignée de celle qui est fixée dans l'organisme, l'élimination pulmonaire malgré la durée de l'expérience ne représentant qu'une perte minime ; si on en tient compte, la valeur de la dose toxique susceptible de déterminer la paralysie bulbaire est abaissée aux environs de 2 grammes (1) par kilog. Nous avons précédemment envisagé la question des variations du taux de la concentration sanguine en paraldéhyde pour l'injection de telles doses, ceci nous dispense de l'exposer à nouveau.

IV. — Détermination de la dose de Paraldéhyde provoquant la mort par arrêt cardiaque.

L'intoxication par les aldéhydes ou leurs dérivés détermine toujours la mort par arrêt primitif de la respiration, le cœur continuant à battre un temps plus ou moins long et ne s'arrêtant que du fait de la cessation de la fonction respiratoire, nous nous sommes proposé de rechercher la dose de paraldéhyde nécessaire pour déter-

(1) On trouvera dans un chapitre suivant, les données relatives à la grandeur de l'exhalation pulmonaire de la paraldéhyde.

miner l'arrêt cardiaque chez l'animal soumis à la respiration artificielle et de ce fait protégé contre l'action respiratoire du toxique.

Dans ces expériences l'injection de la paraldéhyde a pu être poussée rapidement, les accidents respiratoires n'étant pas à craindre. On trouvera ci-dessous, le résumé de deux expériences.

Il résulte de ces expériences que la quantité de paraldéhyde nécessaire pour déterminer l'arrêt cardiaque est relativement considérable : aux environs de 4 à 5 grammes par kilog d'animal, plus de deux fois plus élevée que la quantité provoquant l'arrêt de la respiration.

TABLEAU N° XIV.

**Doses de Paraldéhyde déterminant la mort
par arrêt cardiaque.**

Nom de l'animal	Poids de l'animal	Quantité totale injectée	Quantité injectée par kilog d'animal	Quantité moyenne injectée par minute	Durée totale de l'expé- rience
—	—	—	—	—	—
« Bébé »	14,000	67 gr. 95	4 gr. 853	1,477	46'
« Kate »	10,500	40 gr. 03	3 gr. 842	1,143	35'

Les conditions expérimentales n'ont point permis d'apprécier, comme dans les recherches précédentes, la grandeur de l'élimination pulmonaire, la correction de la dose toxique en fonction de cette élimination n'adonc pu être faite, mais on sait, quoique pour ces quantités élevées l'élimination doit être plus active, que ce coefficient se trouve cependant de ce fait toujours peu modifié.

L'arrêt cardiaque est dans ce cas le résultat même de l'action de la paraldéhyde sur le cœur et n'est point secondaire comme dans les autres expériences à des phénomènes asphyxiques. Son mécanisme intime nous est inconnu, est-il déterminé par une action exercée sur le myocarde ou sur le système nerveux intrinsèque du cœur ? Des recherches particulières seraient nécessaires pour apporter une solution à cette question.

V. Doses toxiques de paraldéhyde chez les animaux de laboratoire.

Grenouille. — La comparaison de l'action toxique d'une substance comme la paraldéhyde chez les animaux à sang froid et chez les mammifères est particulièrement intéressante : la symptomatologie, la grandeur des doses toxiques étant notablement différentes.

Chez la grenouille, la mort survient toujours par arrêt cardiaque, ce fait n'implique pas que la paraldéhyde n'agisse pas sur la respiration chez cet animal comme chez les mammifères ; en effet la paraldéhyde, à doses relativement peu élevées, détermine également chez ceux-ci l'arrêt respiratoire, mais la respiration cutanée est chez les batraciens suffisamment active pour suppléer la respiration pulmonaire et la mort est ainsi évitée : le fait a été signalé par les premiers auteurs ayant effectué des recherches à cet égard : Cervello, Coudray, etc. La respiration cutanée remplit ici l'office de la respiration artificielle, telle que nous l'avons réalisée dans des recherches précédentes, et comme dans ce cas, c'est la

dose entraînant la mort du cœur qui constitue la dose toxique, ce fait explique qu'en apparence la dose mortelle soit relativement pour ces animaux beaucoup plus élevée que pour les mammifères.

Un autre fait intéressant à rappeler et déjà signalé au cours de travaux antérieurs, c'est l'état de mort apparente se prolongeant quelquefois même durant 3 et 4 jours, qui chez ces animaux peut suivre l'injection d'une quantité subtoxique de paraldéhyde. Souvent la mort survient après ce long terme et Pouchet admet qu'elle serait alors due à des modifications internes tardives de la substance nerveuse (1).

Cervello (2), dès son premier mémoire a étudié l'action toxique de la paraldéhyde sur la grenouille, mais omettant de fixer le poids des animaux les coefficients qu'il fournit sont sans valeur réelle.

L. Coudray a établi que l'injection à une grenouille verte d'une quantité de paraldéhyde correspondant au chiffre relativement considérable de 16 gr. 50 par kilog, permet encore à l'animal une survie de 30'. Toutefois, la dose mortelle minima serait pour cet auteur aux environs de 6 grammes par kilog. Nos recherches nous ont permis de constater que ce chiffre était trop élevé. Sur un ensemble de 14 expériences, nous avons pu vérifier que pour l'injection faite dans le sac lymphatique dorsal, la dose liminaire toxique de la paraldéhyde était pour la grenouille aux environs de 5 gr. 25 par kilog. Pour cette

(1) Des travaux récents de Legendre (Action du Chloral et du Chloralose sur les fibres nerveuses, *C. R. Soc. de Biologie*, 85. 44-45, juin 1922), ont montré que le chloral, substance d'origine aldéhydique comme la paraldéhyde déterminait des altérations microscopiques des fibres nerveuses.

(2) Cervello, *loc. cit.*

dose, la mort survient le plus souvent en quelques heures. Les doses comprises entre 3 gr. 50 et 4 gr. 50 déterminent souvent la mort dans un délai assez long de un ou plusieurs jours.

Le lapin (1) succombe à l'ingestion d'une dose minima de paraldéhyde de 3 gr. 60 par kilog, par injection sous-cutanée la dose toxique est aux environs de 1 gr. 85 par kilog, par injection intraveineuse lente et ménagée destinée à éviter la syncope respiratoire, la dose toxique varie entre 1 gr. 40 et 1 gr. 60 par kilog.

Le cobaye succombe le plus généralement en moins de 24 heures à l'injection intrapéritonéale de 1 gr. 20 de paraldéhyde par kilog et la mort survient en quelques heures pour une proportion de 1 gr. 50. En injection sous-cutanée, la dose mortelle est un peu plus élevée 1 gr. 60 par kilog. Pouchet (2) signale que le lapin est plus susceptible aux faibles doses que le cobaye ; la dose de 0 gr. 30 par kilog, dit-il, équivaut chez cet animal à la dose de 0 gr. 60 chez le cobaye. Ceci n'est exact que du point de vue de la syncope respiratoire réflexe du début, qui survient chez cet animal avec la plus grande facilité, à cet égard, le lapin est comparable sinon même plus sensible que le chien. Au contraire pour les doses élevées déterminant la paralysie des centres nerveux la sensibilité des deux espèces ainsi qu'on peut s'en rendre compte par les chiffres que nous rapportons est comparable.

La dose mortelle par injection sous-cutanée est pour la

(1) Les chiffres rapportés ci-dessous sont le résultat de nombreuses expérimentations effectuées en collaboration avec M. Fraenkelrel.

(2) Pouchet. — Leçons de Pharmacodynamie.

souris relativement assez élevée, elle atteint 2 gr. 25 à 2 gr. 30 par kilog., et encore cette dose ne détermine-t-elle la mort que dans des délais assez longs : 12 à 18 heures. Seules des doses de 2 gr. 50 à 2 gr. 60 déterminent la mort en quelques heures.

Chez l'homme les hasards accidentels ont seuls permis de juger d'ailleurs de façon très imparfaite de la toxicité de cette substance. On admet que la dose de 10 grammes pour un adulte constitue déjà une quantité suffisante pour être dangereuse : la susceptibilité de l'homme vis-à-vis de cet hypnotique serait donc par rapport aux divers animaux relativement très grande, puisque cette dose ne correspond qu'à environ 0 gr. 15 à 0 gr. 20 par kilog. Contrairement à cette donnée, Henrijean. (1) rapporte le cas d'un sujet qui guérit après l'ingestion de 30 grammes. Toutefois certains faits établissent sans aucun doute la susceptibilité de l'espèce humaine à cette substance. C'est ainsi que la mort est survenue dans un cas rapporté par Drage Lowet pour l'ingestion de 82 grammes ce qui suppose une dose d'environ 1 gramme à 1 gr. 50 par kilog mais il est vrai que dans un cas de Mackenzie, l'absorption de 3 onces 1/2 (107 gr. 07) permit la survie, la réapparition de la conscience ne survenant toutefois qu'après 41 heures. Il est difficile en présence de ces données contradictoires de se faire une opinion exacte.

L'administration prolongée de la paraldéhyde peut donner lieu, a-t-on avancé (Dujardin-Baumetz-Kraft-Ebing), à des accidents analogues à ceux de l'alcoolisme, notamment du côté de l'appareil digestif et du système

(1) Henrijean. — Pharmacodynamie, Liège, 1913.

nerveux : tremblement, diminution des facultés intellectuelles. Certains auteurs ont voulu voir dans ce fait une preuve de la transformation dans l'organisme de la paralaldéhyde en aldéhyde éthylique, à notre avis, rien n'est moins certain.

ACTION HYPNOTIQUE ET ANESTHÉSIQUE DE LA PARALDÉHYDE ÉTHYLIQUE

L'action hypnotique constitue la dominante de l'action physiologique propre à la paralaldéhyde.

Cervello (1) le premier a mis en évidence cette propriété par une série d'expériences sur la grenouille, le lapin et le chien ; les résultats observés l'ont conduit à formuler les conclusions suivantes : la paralaldéhyde exerce une action hypnotique provoquant un sommeil tranquille non précédé d'excitation, la respiration demeurant calme, un peu ralentie. L'absorption après ingestion a lieu avec une grande rapidité, 5 minutes après, les effets se manifestent déjà. Pour les doses simplement hypnotiques, la réflexivité est conservée. Cervello compare cette action à celle du chloral, mais la paralaldéhyde diminuerait moins que le chloral, le nombre des contractions cardiaques.

Avant de recommander cette substance aux thérapeutes, Cervello en fait l'essai sur lui-même, 2 grammes pris en 4 doses lui ont procuré un sommeil de 9 h. 1/2 sans

(1) Cervello, *loc. cit.*

altération de l'état général, mais il considère que des doses plus élevées doivent être utilisées.

Poursuivant ses recherches physiologiques, Cervello montre que l'administration de paralaldéhyde à des animaux ayant reçu une dose mortelle de strychnine, empêche les symptômes du strychnisme de se manifester et les fait cesser s'ils existaient déjà.

Ces résultats incitèrent le monde savant à multiplier les recherches; les médecins notamment expérimentèrent dans tous les pays, le nouveau médicament. L'exposé de ces recherches, presque uniquement thérapeutiques, ne sauraient prendre place dans ce travail : elles contribuèrent simplement à mettre en évidence les propriétés hypnotiques de cette substance, aussi ne retiendrons-nous ici que les travaux ayant un intérêt physiologique.

Cervello a eu le mérite d'avoir différencié les actions physiologiques de la paralaldéhyde de celles de l'aldéhyde éthylique, considérées jusqu'à lui comme identiques. Il a montré que si pour l'aldéhyde, l'action hypnoanesthésique est étroitement liée aux manifestations toxiques et ne peut en être dissociée, la paralaldéhyde au contraire détermine le sommeil à des doses relativement éloignées de celles nécessaires pour entraîner des accidents; la paralaldéhyde peut donc être considérée comme un hypnotique vrai.

En France, Dujardin-Baumetz (1) le premier a entrepris des recherches expérimentales sur le pouvoir hypnotique de la paralaldéhyde; il le considère comme supérieur à celui de la morphine ou du chloral, mais, cette

(1) Dujardin-Baumetz, *loc. cit.*

supériorité cesse si on compare ces trois médicaments du point de vue particulier de l'action calmante : tandis que le chloral et surtout l'opium calment la douleur, quelquefois même sans déterminer le sommeil, la paralaldéhyde est impuissante à faire cesser des phénomènes douloureux. Coudray (1) élève de Dujardin-Baumetz continue ces recherches et s'applique à déterminer les doses hypnotiques efficaces chez les divers animaux. Ultérieurement, on peut citer encore à cet égard les travaux de Quinquaud, A. Saradschian, Hénocque, etc. (2).

Dans l'exposé de nos propres recherches, nous envisagerons successivement, les caractères généraux et particuliers de l'action hypnotique et anesthésique de la paralaldéhyde éthylique, chez le chien, animal de choix pour de telles expériences, la détermination des doses d'action hypnotique et anesthésique, enfin les concentrations sanguines en substance active trouvées au cours du développement de ces diverses manifestations physiologiques.

Si on fait ingérer à un chien une dose de paralaldéhyde d'environ 0 gr. 75 par kilog, quelques minutes à peine après l'ingestion, l'animal présente des phénomènes d'excitation, caractérisés par un besoin incessant de déplacement et de promenade, de la gaîté, une attitude joyeuse et dégagée, des éternuements fréquents s'observent toujours à ces mêmes moments. Bientôt surviennent des symptômes d'ivresse, titubation, incoordination des mouvements de la marche. Ces phénomènes s'accroissent rapidement et sont à leur maximum 5 minutes après l'ingestion. A ce moment aucun mouvement volontaire

(1) Coudray, *loc. cit.*

(2) Quinquaud, A. Saradschian, Hénocque, *loc. cit.*

ne peut être effectué correctement, le tonus musculaire est très diminué, il y a une myoasthénie très marquée. Une ou deux minutes plus tard, l'animal chute, mais se relève pour bientôt retomber se heurtant violemment à tout ce qui l'environne. Après quelques* essais de cet ordre, il se couche et cherche une position de sommeil : à ce moment, 8 à 9 minutes au maximum se sont écoulées depuis l'ingestion. La respiration jusque là normale, même plutôt accélérée, se ralentit, devient bruyante, régulière et profonde ; l'animal dort. Le cœur est plus lent, mais bien frappé, battant aux environs de 70 pulsations par minute. L'excitabilité réflexe est diminuée, toutefois les réflexes tendineux et cornéens sont présents. L'animal est en résolution musculaire incomplète, la sensibilité simplement émoussée est conservée. Si d'heure en heure durant le sommeil, la température rectale est enregistrée, on note, si aucune précaution contre le refroidissement n'est prise, qu'elle s'abaisse d'environ 1° par heure, si bien que l'abaissement peut atteindre 7 à 8°. L'animal dort de ce sommeil calme et profond durant un temps qui varie avec l'importance des doses, pour 0 gr. 75 par kilog le sommeil est d'environ 6 à 8 heures. Au réveil l'animal présente encore durant plusieurs heures de l'hyposthénie musculaire et de l'hébétude. Tel est le tableau de l'action hypnotique déterminée par l'ingestion de doses moyennes de paralaldéhyde, il est sensiblement identique à celui réalisé chez l'homme, sauf que pour celui-ci la sensibilité à cette substance est plus grande et que la même action peut être obtenue pour des doses plus minimales, d'environ 0 gr. 05 à 0 gr. 10 par kilog.

A doses faibles, l'action est incomplète, moins

durable : à doses minimales, seuls surviennent quelques phénomènes d'excitation. Plus intéressante du point de vue physiologique est l'introduction dans l'organisme de doses plus élevées, cependant non toxiques.

Si on fait ingérer à un chien des doses de 1 gr. à 1 gr. 25 et même 1 gr. 50 par kilogramme, on constate que la phase d'excitation est raccourcie, la résolution musculaire survient des premières, et, avant même l'apparition du sommeil, est presque complète. L'animal s'endort très vite d'un sommeil rapidement comateux, la respiration se ralentit de façon notable et au lieu, comme pour les doses plus faibles de rester profonde et régulière, après une phase de cet ordre très courte, elle devient rapidement superficielle ; pour les doses de 1 gr. 50 elle peut même être presque imperceptible. Plus rarement dans certains cas, elle garde une certaine ampleur, et prend le type expiratoire et périodique. Le cœur a une impulsion de valeur normale mais est ralenti.

A ce tableau si particulier, s'ajoute bientôt un caractère essentiel qui achève de différencier les actions exercées par les doses fortes de celles qui résultent des doses faibles ou moyennes : c'est la perte absolue de la sensibilité générale, l'abolition complète de toute réflexivité, l'animal cessant de réagir aux excitations périphériques de toutes natures même les plus violentes ou les plus douloureuses. C'est qu'en effet la paralaldéhyde possède en plus de ses qualités hypnotiques un pouvoir anesthésique qui s'exerce sur tous les modes de la sensibilité générale. Cervello, dès ses premiers travaux, l'avait reconnu, on s'étonne que, par la suite, certains auteurs aient pu lui dénier cette qualité.

**DÉTERMINATION DES DOSES HYPNOTIQUES
ET ANESTHÉSQUES CHEZ DIVERSES
ESPÈCES ANIMALES**

Grenouille. — Cervello, dans le résumé de ses recherches manque à cet égard d'exactitude et omet d'indiquer le poids des animaux en expérience. Toute possibilité de comparaison est de ce fait supprimée. La dose de 0 gr. 025 injectée dans les sacs lymphatiques d'une grenouille d'hiver abolit transitoirement, durant environ une heure, la sensibilité et les réponses aux excitations fortes. Si on admet comme poids moyen d'une grenouille d'hiver 40 grammes, cette dose correspondrait à environ 0 gr. 625 par kilog d'animal. A la dose de 0 gr. 05 soit d'après l'hypothèse précédente environ 1 gr. 250 par kilog, il y a perte complète de la sensibilité, abolition complète des réflexes, le sommeil est profond, l'animal semble mort, mais il est rétabli en 4 h. 30. Pour une dose de 2 gr. 50 par kilog, le coma est immédiat, les battements du cœur extrêmement ralentis, imperceptibles, ne peuvent être constatés que par ouverture du thorax; cet état peut se prolonger plusieurs jours. La dose efficace d'action hypnotique serait donc comprise entre 0 gr. 70 et 1 gr. 20 par kilog. L. Coudray a constaté que la dose de 1 gr. 10 par kilog détermine un sommeil calme et profond qui ne va pas jusqu'au coma, la sensibilité est conservée. Cette quantité représente la dose hypnotique non anesthésique, elle est très proche de celle indiquée par Cervello.

Nos recherches confirment ces résultats, la dose hypno-

tique sans anesthésie est chez la grenouille aux environs de 1 gr. par kilog.

Souris. — Aucune recherche sur l'action qu'exerce la paraldéhyde sur la souris n'est rapportée dans les études antérieures, les résultats de nos recherches personnelles résumées dans le tableau n° XIV fixent pour cet animal les doses d'action hypnotique et anesthésique de la paraldéhyde injectée par voie sous cutanée.

TABLEAU N° XIV.

Quantités injectées pour 1.000 gr. d'animal	Résultats
0 gr. 42	Sommeil = 0. — Troubles de l'équilibre.
0 gr. 90	Sommeil = 0. — Hébétude, légère ivresse.
1 gr. 00	Somnolence en 10'. — Ivresse, état normal 2 heures après
1 gr. 20	Sommeil en 10'. — Sensibilité et réflectivité con- servées. Le sommeil dure plus de 3 heures.
1 gr. 30	Sommeil profond. — Anesthésie légère, persis- tance du réflexe cornéen, sommeil durant plus de 5 heures.
1 gr. 40	Sommeil comateux en quelques minutes. Anes- thésie totale, abolition de tous les réflexes,
1 gr. 50	ralentissement considérable de la respiration,
1 gr. 60	durée 10 à 12 heures suivie.

La dose hypnotique de paraldéhyde est donc, pour la souris aux environs de 1 gramme à 1 gr. 20 par kilog, un peu plus élevée que celle nécessaire pour la grenouille.

Cobaye. — Quinquaud (1) dans ses expériences sur le cobaye omet d'indiquer le poids des animaux et d'autre

(1) Quinquaud, *Etudes de thérapeutique expérimentale et clinique*, Paris, Sociétés d'Éditions scientifiques, 1892.

part, indique les doses injectées en volume (1) Hénoque (2) rapporte sans préciser que chez cet animal des doses de 0 gr. 40 à 1 gramme, déterminent une action hypnotique avec diminution de la sensibilité.

L. Coudray d'expériences trop peu nombreuses pour fixer des résultats définitifs remarque que l'injection de 0 gr. 60 par kilog suffit pour produire en une demi-heure, une diminution de l'activité musculaire et un demi sommeil duquel il est facile de tirer l'animal. La dose de 1 gr. 25 crée un sommeil profond avec diminution des réflexes.

Nos recherches nous ont montré que le cobaye est particulièrement sensible à l'action de la paraldéhyde, c'est ainsi que l'injection intra-péritonéale d'une dose de 0 gr. 95 par kilog détermine en moins de quelques minutes un sommeil profond durant 4 à 5 heures. L'injection de 1 gramme et de 1 gr. 02 p. 0/00 a dans deux cas déterminé un sommeil mortel. On pourrait supposer que cette susceptibilité est liée à la voie d'injection utilisée, il n'en est rien ; l'injection sous cutanée de 0 gr. 51 p. 0/00 détermine déjà des troubles de l'équilibre et un sommeil de près de 2 heures. 1 gramme détermine un sommeil profond durant encore après 12 heures. Les doses plus élevées créent un sommeil comateux dangereux. Cet animal est donc particulièrement sensible à l'action de la paraldéhyde éthylique.

Lapin. — Le lapin est l'animal qui a été le plus fréquem-

(1) Méthode qui expose aux causes d'erreur liées aux variations de densité déterminées par les changements de température

(2) Hénoque — *De l'influence de la paraldéhyde sur la calorification, sur l'oxygénation de l'hémoglobine et sur les phénomènes d'échanges.* — C. R. Soc. de Biologie, 1884, p. 146.

ment utilisé par les divers expérimentateurs, les documents à son sujet sont donc relativement nombreux.

Cervello fait ingérer à la sonde à deux lapins des doses de 1 gr. 538, 1 gr. 714, par kilog. les deux animaux présentent des troubles de l'équilibre, un sommeil profond, de l'abolition des réflexes, une anesthésie générale avec flaccidité musculaire. Le lendemain, ils étaient rétablis. Ces doses sont très supérieures aux doses minima efficaces. La dose de 3 gr. 846 par kilog a déterminé la mort. L'auteur n'a pas cherché à fixer avec plus d'exactitude la grandeur de la dose hypnotique. Par contre, évidemment dans un but d'utilisation chirurgicale, il a tenté de réaliser l'hypnoanesthésie par inhalation, chez diverses espèces animales. Par cette voie, l'absorption est très lente; les grenouilles ne sont anesthésiées qu'en 7 à 8 minutes, les lapins en 3/4 d'heure, les chiens et les chats en plus d'une heure. L'action, débute par une longue phase d'excitation, avec agitation, cris persistants, hyperesthésie généralisée. Enfin, très tardivement, le sommeil survient, puis l'anesthésie avec suppression plus ou moins complète des réflexes. Cette anesthésie est très dangereuse pour le lapin, non pour le chien et le chat, qui ne peuvent être tués par inhalation quelle que soit la durée de celle-ci. Cervello estime, en raison de ces faits, que la paralaldéhyde ne peut être utilisée en inhalation chez l'homme.

L'étude de la détermination des doses hypnotiques de paralaldéhyde pour le lapin a été après Cervello reprise en France par Dujardin-Baumetz et Coudray. Ces auteurs fixent la dose minima d'action hypnotique de cette substance pour cet animal aux environs de 0 gr. 35 par kilog,

cette quantité provoquant un sommeil régulier non comateux durant plusieurs heures. Le sommeil profond, cependant non comateux, n'est réalisé que pour une dose de 0 gr. 75 (1); aux doses plus élevées, l'action hypnotique cesse de s'exercer seule, l'anesthésie apparaît.

Burkhard (2) sur le lapin observe ce fait, que démontrent également nos propres expériences sur le chien que de moyennes doses de paraldéhyde injectées brutalement déterminent la mort sans action hypnotique et que de fortes doses pénétrant lentement dans l'organisme provoquent une hypnose non mortelle.

En expérimentant par injection intra-péritonéale (3) et en effectuant des essais où les doses ont été respectivement croissantes de 0 gr. 10 pour chaque expérience, puis de 0 gr. 05 aux approches des doses actives, nous avons pu établir que la somnolence du début de l'action hypnotique survenait pour des quantités d'environ 0 gr. 35 par kilog, donc très proches de celles trouvées par Dujardin-Baumetz et Coudray. Le sommeil léger avec intégrité de la réflectivité et de la sensibilité générale est réalisé avec une dose de 0 gr. 42, 0 gr. 45. La respiration est toutefois déjà à cette dose, notablement ralentie. La dose de 0 gr. 85, 0 gr. 90, constitue la limite au delà

(1) Les chiffres rapportés dans la thèse de Coudray, sont le plus souvent le résultat d'une unique expérience, cette constatation ne leur assure qu'une valeur relative

(2) Burkhard, *L. über Chloroform und Aether narkose durch intra venöse Injektion.* — *Archiv. P. und. Pharm.*, T 61, page 342.

(3) Pour de telles expérimentations, la voie d'injection intra péritonéale a notre préférence, l'absorption est plus rapide que par voie sous cutanée, permet des comparaisons plus exactes entre diverses épreuves, la grandeur des doses actives par cette voie, généralement un peu inférieure à celle trouvée par injection sous cutanée, peut être considérée, sauf pour la rapidité d'action, comme intermédiaire entre la voie sous cutanée ou intramusculaire et la voie intraveineuse.

de laquelle le sommeil prend le type comateux toxique, le rythme respiratoire tombe à 60, 65 mouvements par minute, la sensibilité et la réflexivité sont notablement modifiées. Les doses plus élevées appartiennent aux doses d'action anesthésique que nous envisagerons ultérieurement. On trouvera dans le tableau n° XV. le résumé récapitulatif des doses hypnotiques et anesthésiques de paralaldéhyde pour les diverses espèces animales utilisées au Laboratoire et en fonction de diverses voies d'introduction dans l'organisme.

Avant de formuler les conclusions générales que comporte cet exposé, il est, sur le mode d'action hypnotique de la paralaldéhyde éthylique, un point de détail qui mérite quelques commentaires.

On a avancé que le pouvoir hypnotique de la paralaldéhyde s'exerçait plus complètement pour des doses faibles ou moyennes que pour des doses plus élevées.

Saradschian (1), expérimentant par voie intraveineuse, observe qu'une dose de 0 gr. 30 par kilog détermine presque instantanément, un sommeil profond avec arrêt respiratoire et abolition de tous les réflexes même cornéens. Pour l'injection de 0 gr. 60, l'action serait beaucoup moins intense, les réflexes sont conservés et le sommeil existe à peine. Ces faits font supposer à l'auteur que la paralaldéhyde possède à côté de son pouvoir hypnotique une action excitante qui, à haute dose, empêche l'action hypnotique de se manifester : hypnotique à la dose de 0 gr. 30, la paralaldéhyde cesserait de l'être à la

(1) Saradschian. *Über die gegenseitige pharmakologische Beeinflussung zweier Narcotika der Fettreiche bei intra-venöser Injection.* Zeitschr. f. exp. path. u. Ther. 8. 536. 1911.

TABLEAU N° XV (1).

Tableau récapitulatif des doses hypnotiques et anesthésiques de paralaldéhyde éthylique pour diverses espèces animales.

Animal	Dose déterminant un sommeil léger (par kilog d'animal)	Dose déterminant un sommeil profond (par kilog d'animal)	Dose anesthésique (par kilog d'animal)	Dose toxique par kilog d'animal
Grenouille	0 gr. 70 (0mM,0053)		1 gramme (0mM,0075)	3 gr. 25 (0mM,039)
Souris	1 gramme - 4 gr. 45 (0mM,0075-0mM,0087)			
Cobaye	0 gr. 50 (0mM,0037)	1 gr. 45 - 1 gr. 30 (0mM,0087-0mM,0098)	4 gr. 40 - 1 gr. 60 (0mM,0106-0mM,0121)	2 gr. 25 (0mM,017)
Lapin	0 gr. 75 (0mM,0056)	0 gr. 70 - 0 gr. 80 (0mM,0053-0mM,0066)	1 gramme (0mM,0075)	1 gr. 60 (0mM,0121)
Chien	0 gr. 50 - 0 gr. 60 (0mM,0037-0mM,0045)	4 gr. 30 (0mM,0098)	4 gr. 50 (0mM,0113)	1 gr. 85 - 2 grammes (0mM,014-0mM,0151)
Chien	0 gr. 30 (0mM,0022)		1 gramme (0mM,0075)	2 grammes (0mM,0151)
Lapin	0 gr. 30 (0mM,0022)	0 gr. 60 - 0 gr. 70 (0mM,0045-0mM,0053)	1 gr. 40 - 1 gr. 50 (0mM,0083-0mM,0113)	2 grammes - 2 gr. 29 (0mM,0151-0mM,0249)
Lapin	0 gr. 40 - 0 gr. 45 (0mM,003-0mM,0034)	0 gr. 50 (0mM,0037)	0 gr. 85 (0mM,0064)	1 gr. 40 - 1 gr. 50 (0mM,0106-0mM,0113)
Lapin	0 gr. 40 (0mM,0033)	0 gr. 60 - 0 gr. 90 (0mM,0045-0mM,0068)	1 gramme - 1 gr. 50 (0mM,0075-0mM,0113)	1 gr. 80 (0mM,0136)
Chien	0 gr. 40 - 0 gr. 50 (0mM,003-0mM,0037)		4 gr. 50 - 1 gr. 70 (0mM,0113-0mM,0128)	3 gr. 60 (0mM,0272)
			1 gr. 35 - 1 gr. 50 (0mM,0102-0mM,0113)	2 gr. 40 - 2 gr. 50 (0mM,0159-0mM,0189)

(1) Les chiffres en italique indiquent les quantités en millimolécules-grammes.

dose de 0 gr. 60. Cette conception est inexacte et les faits observés tiennent aux conditions expérimentales particulières d'injection intraveineuse employées par l'auteur. Cette voie de pénétration pour l'étude des propriétés hypnotiques est la moins favorable, elle crée un apport brusque de la substance active qui détermine des actions secondaires, ne survenant pas pour une introduction régulière plus ménagée. Cette conception est inexacte, avons-nous dit, car les phénomènes observés à l'occasion de l'injection de faibles doses ne sont en rien des manifestations d'ordre hypnotique, mais simplement le résultat d'actions inhibitrices analogues à celles qui déterminent la syncope primitive étudiée précédemment : l'instantanéité de l'action, l'arrêt respiratoire signalés par l'auteur en sont les preuves certaines.

La paralaldéhyde, ainsi que nous l'avons rapporté antérieurement possède en plus de ses qualités hypnotiques un pouvoir anesthésique général. Cette action peut être facilement mise en évidence chez le chien ayant reçu une dose suffisante de substance par le fait qu'il cesse de réagir aux pincements, aux piqûres ou à toutes autres excitations périphériques douloureuses. L'anesthésie est complète. Elle peut être mise en évidence et confirmée de façon plus certaine par l'expérience que nous rapportons ci-dessous.

L'excitation douloureuse d'un nerf sensible détermine toujours chez le sujet normal par voie réflexe une modification transitoire de la pression artérielle, le plus souvent une chute. Cette variation de la tension sanguine peut donc être considérée comme une manifestation enregistrable de l'état de la sensibilité générale.

Dans le cas particulier les excitations violentes portées sur un nerf mixte comme le nerf sciatique, n'ont déterminé aucune variation appréciable de la pression carotidienne.

Graphique n° VI (1).



P = Pression carotidienne.

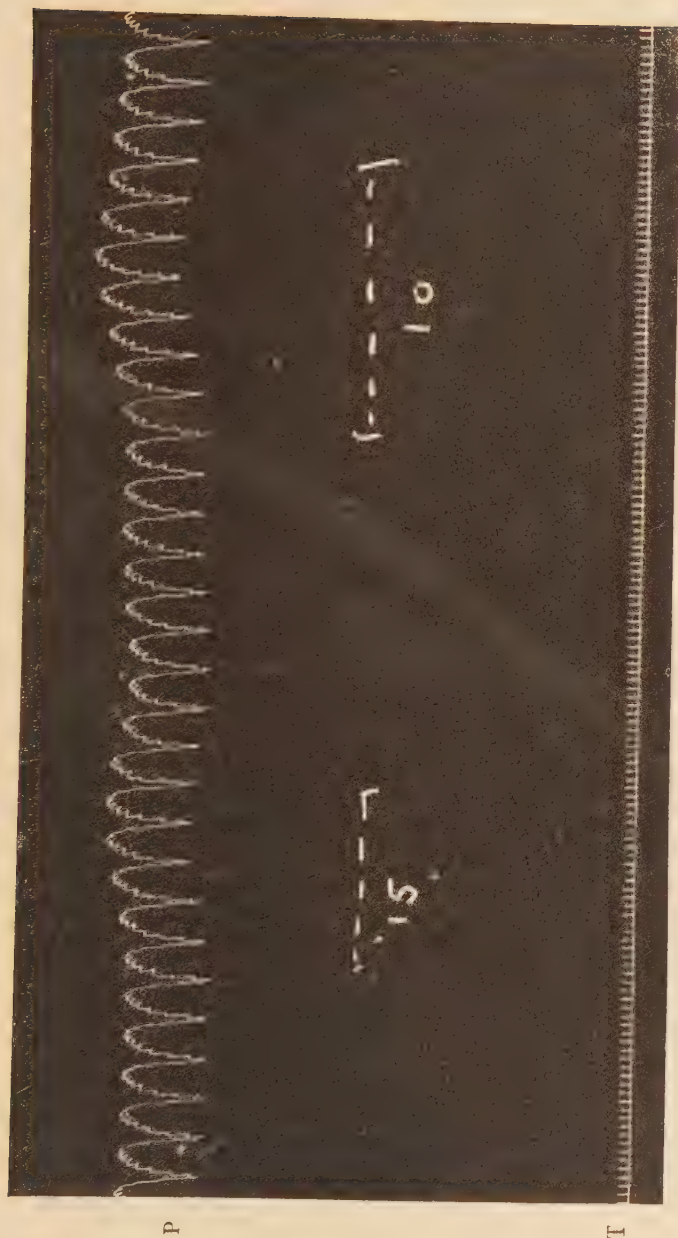
T = Temps en secondes. La ligne des temps indique le zéro du manomètre.

Les chiffres indiquent l'écartement des bobines au moment des excitations électriques.

Chien 13 k. 100 Ingestion de 19 gr. 65 de paraldehyde (1 gr. 50 par kilog). On enregistre la pression carotidienne. Le sommeil réalisé. on découvre le nerf sciatique gauche. On note les variations de la pression sanguine au moment de la section du nerf, et pour des traumas ou des excitations diverses portées sur le bout central de ce nerf. Tracés 1, 2, 3.

dienne. On peut considérer que l'anesthésie était totale. on en trouve d'ailleurs une autre preuve, dans l'abolition

Graphique n° VI (2).



Graphique n° VI (3).



complète observée à ce même moment de toutes les formes de la réflexivité.

Aux doses faibles ou moyennes, provoquant le sommeil avec conservation de la réflexivité, on ne constate aucune action anesthésiante, elle ne survient que pour des doses relativement élevées, notablement supérieures aux doses d'action hypnotique ; c'est ainsi que si chez le chien, la dose d'action hypnotique est par injection intraveineuse d'environ 0 gr. 75 par kilog., la dose pour laquelle la sensibilité se trouve simplement émoussée, malgré la difficulté expérimentale d'une telle détermination chez l'animal nous a paru, après de nombreuses épreuves être aux environs de 0 gr. 90 à 1 gr. par kilo. La dose d'anesthésie complète, comparativement facile à fixer est de 1 gr. 25 à 1 gr. 50, notablement plus élevée que la quantité susceptible de provoquer simplement le sommeil. Chez le lapin les rapports sont en tous points comparables. Dose d'action hypnotique = 0 gr. 35 : dose d'action anesthésique = 0 gr. 90 à 1 gr. Ces chiffres permettent cette constatation capitale : les doses d'action hypnotique sont relativement très éloignées des doses toxiques, par contre les doses d'action anesthésique en sont très proches :

Chien. — dose hypnotique :	0 gr. 75 par kilog d'animal
	dose anesthésique : 1 gr. 25, 1 gr. 50 »
	dose toxique : 2 gr. » »

L'apparition de l'anesthésie constitue donc un symptôme qui manifeste le début du développement de l'action toxique. Cervello avait déjà observé ce fait que l'action anesthésiante de la paralaldéhyde éthylique ne

survient que pour l'introduction dans l'organisme de quantités déterminant déjà des modifications des grandes fonctions physiologiques et plus particulièrement des troubles de la mécanique respiratoire. L'action anesthésiante ne saurait donc être obtenue sans que soient présents tous les risques de l'action toxique. Ceci suffit à faire rejeter l'emploi de cette substance pour l'anesthésie chirurgicale. Des conclusions analogues ont été posées précédemment pour l'aldéhyde éthylique.

Les modifications de la réflexivité évoluent parallèlement au développement de l'anesthésie, la complète abolition des réflexes ne survenant également que pour l'introduction dans l'économie de doses relativement proches des doses mortelles.

Tels sont, rapidement envisagées, les faits essentiels qui caractérisent les actions hypnotique et anesthésique exercées par la paraldéhyde éthylique sur l'organisme animal. Ces actions et plus particulièrement l'action hypnotique, constituent les dominantes de l'action physiologique de cette substance, elles sont les témoins de l'action élective qu'elle exerce sur le système nerveux et plus particulièrement sur la corticalité cérébrale et la moelle.

ACTION DE LA PARALDÉHYDE ÉTHYLIQUE SUR LA CIRCULATION.

I. — Action sur le cœur.

Tous les auteurs ont noté l'action de ralentissement que la paraldéhyde exerce sur le cœur. Cette action est relativement ménagée : aux doses faibles elle est nulle,

peut être même y a-t-il légère accélération ; aux doses hypnotiques, 0 gr. 40 à 0 gr. 50 par kilog en ingestion, elle détermine un simple ralentissement, chez le chien 75 à 80 pulsations au lieu de 100, portant sur l'ensemble de la révolution cardiaque et ne déterminant aucun trouble apparent du rythme, ainsi qu'en témoignent les tracés rapportés ci-joint. Pour des doses plus élevées, déterminant un sommeil profond, 0 gr. 75 par kilog, le ralentissement est beaucoup plus accusé, 50 à 60 pulsations, s'accompagne de troubles du rythme, et porte sur tous les temps de la contraction, de plus il y a allongement très marqué de la pause diastolique (Graphiques n^{os} VI et VII). Aux doses toxiques, ce phénomène s'exagère considérablement et le repos diastolique devient un véritable arrêt cardiaque. Il importe de remarquer que pour ces conditions expérimentales, si les phénomènes cardiaques sont pour une part liés à l'action propre de la paraldéhyde, ils sont également le résultat de l'action exercée sur la respiration et de l'asphyxie qui en est la conséquence. En fait, l'action qu'exerce la paraldéhyde sur le cœur demande, pour être connue dans ses exactes modalités, à être étudiée sur l'animal protégé contre l'asphyxie par la respiration artificielle.

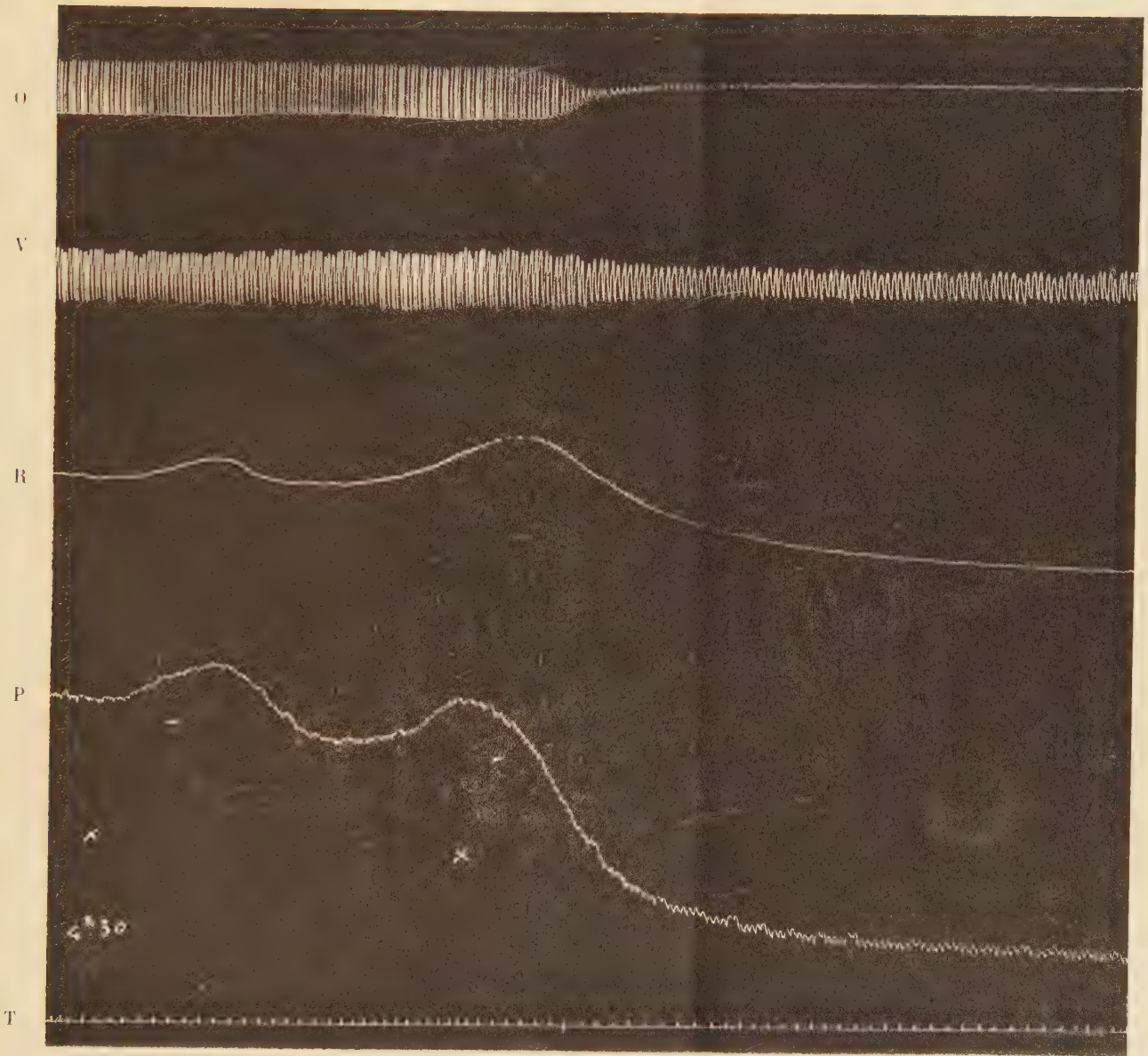
Si dans ces conditions, on inscrit simultanément, pendant tout le temps d'action de doses variées de paraldéhyde, les tracés de l'oreillette et du ventricule, on note pour l'injection de faibles quantités les phénomènes que nous venons de signaler ; ralentissement, allongement de la pause diastolique. Pour les doses élevées, l'oreillette manifeste son atteinte de façon beaucoup plus précoce — Graphique n^o VI « *Cicéron* » — que le ventricule, par

une diminution de sa force contractile, et de la fibrillation ; cette fibrillation de l'oreillette étant, souvent encore compatible avec la survie. Le ralentissement du ventricule coïncide exactement avec celui de l'oreillette, on ne note aucune dissociation, mais le ventricule conserve beaucoup plus longtemps indemne, sa force contractile, et ses contractions ont encore une valeur appréciable alors que l'oreillette est en pleine fibrillation : à la phase terminale, le ventricule fibrille à son tour et la mort survient à bref délai.

Si préalablement à l'injection de paralaldéhyde, on atropinise l'animal, le ralentissement cardiaque s'opère dans les mêmes conditions, le mécanisme de ce phénomène ne relève donc pas d'une action d'excitation centrale des noyaux des pneumogastriques ; il ne tient pas non plus à une action d'excitation qu'exercerait la paralaldéhyde sur les terminaisons intracardiaques de ce nerf. L'action de cette substance doit donc vraisemblablement s'exercer sur le système nerveux inhibiteur intrinsèque du cœur.

L'action de la paralaldéhyde sur le système cardiaque ne présente aucune particularité qui l'individualise de façon remarquable, elle est semblable, quoique peut être à un moindre degré, à celle qu'en général, exercent tous les hypnoanesthésiques dépresseurs. Toutefois, il est intéressant de signaler, ainsi que tous les expérimentateurs l'ont reconnu, que la paralaldéhyde possède une action dépressive circulatoire beaucoup moins marquée que celle qu'exerce le chloral ; contrairement à ce qui s'observe pour ce corps elle ne se manifeste que pour des doses relativement élevées. Cette innocuité relative de la paralaldéhyde à l'égard du cœur constituerait une supériorité de

Graphique n° VII. — Réduction 1/4.



Chien *Cicéron*, 12 k 200. — Injection intraveineuse en 30'' de 0 gr. 45 de paraldehyde par kilog.

- O = Oreillette droite.
- V = Ventricule gauche.
- R = Rein.
- P = Pression carotidienne.
- T = Ligne des temps en secondes, indiquant le zéro du manomètre.

cette substance sur les dérivés de la série chloralique. C'est là un fait d'ordre thérapeutique sur lequel ont insisté de nombreux expérimentateurs.

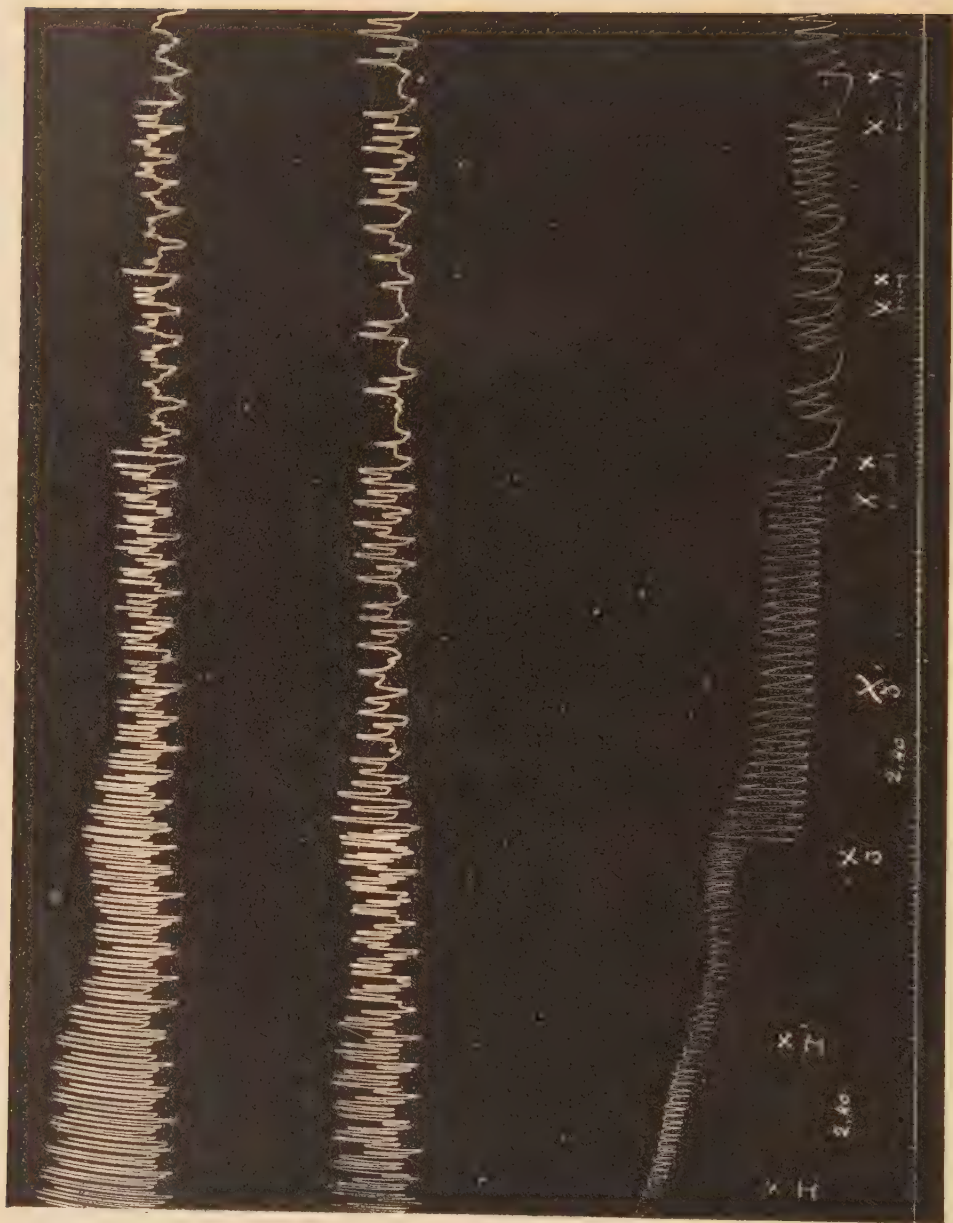
II. — Action sur la pression artérielle.

Les premières recherches sur l'action de la paralaldéhyde sur la pression artérielle ont été réalisées sur le lapin par Cervello. Il note que pour l'ingestion de 1 gr. 42 et 1 gr. 63 par kilog la pression ne subit aucune modification. Ces points étant considérés comme acquis, l'auteur n'ayant souci que des applications thérapeutiques, ne poursuit pas plus avant cette étude.

Dujardin-Baumetz et Coudray n'apportent à cet égard aucune documentation précise, Quinquaud confirme, sans plus, pour le chien les expériences de Cervello : à dose faible la pression artérielle diminue à peine : à doses fortes, 0 gr. 80 p. 1/100, elle est abaissée — 14 cm 8 à 8 cm 4 Hg — On remarque toutefois que la question d'espèce animale mise à part, cet auteur indique comme doses de paralaldéhyde actives vis-à-vis de la pression artérielle des quantités notablement inférieures à celles admises par Cervello.

Toutes les recherches que nous avons effectuées ont été réalisées sur le chien, la substance étant le plus souvent injectée par voie intraveineuse, et la pression artérielle enregistrée au niveau de la carotide. Pour de telles conditions expérimentales, nous n'avons pu vérifier les faits précédemment signalés. La paralaldéhyde a manifesté son action hypotensive même pour des doses relativement minimales. Cervello, Quinquaud pour l'ingestion de

Géographie n° VIII. — Réduction 1/3.



0

Y

P

I

Chien Coco, 5 kilogs.

O = Oreillette.
 V = Ventricule.
 P = Pression carotidienne
 L = Ligne des temps en secondes indiquant le zéro du manomètre.
 II' = } Injections de 2 gr. 40 de paraldehyde ; 0 gr. 48 par kilog.
 J' = }
 XX = Excitations du pneumogastrique droit.

0 gr. 80, 1 gr. 42, 1 gr. 63 par kilog n'ont observé aucune modification de valeur de la tension artérielle, or l'injection intraveineuse d'une quantité 10 à 15 fois moins importante — 0 gr. 10 par kilog — a toujours chez le chien provoqué un abaissement transitoire mais notable de la pression. C'est ainsi que pour le chien *Titus*, on note avant l'injection $Mx = 20 \text{ cm. 4 Hg.}$: après l'injection $Mx = 17 \text{ cm. 8 Hg.}$ (Graphique n° IX) soit un dénivèlement de 2 cm. 6 Hg.

On peut observer exceptionnellement, au début de l'action du paréthanal, une légère augmentation de valeur de la pression (Graphiques n° X et XI) ou même quelques grandes oscillations, mais la chute ne tarde pas à survenir (Graphique n° IX).

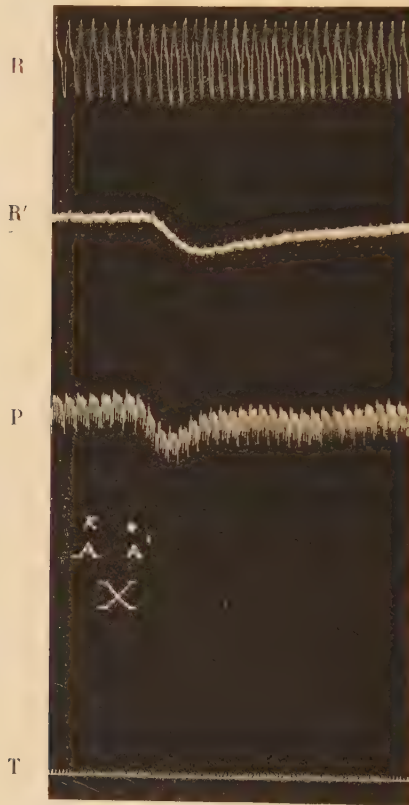
L'étude de l'action des doses plus élevées ne peut-être réalisée, qu'en protégeant l'animal contre l'asphyxie, par la respiration artificielle, les troubles respiratoires influant pour leur propre compte sur les valeurs de la tension. Tous les résultats que nous rapporterons ont été obtenus en appliquant cette méthode.

La baisse de la pression artérielle est dans certaines limites en fonction directe de la dose injectée ; si l'injection de 0 gr. 10 par kilog détermine une chute de 2 cm. 6 Hg. pour 0 gr. 15 elle est de 7 centimètres, et pour 0 gr. 2/5 elle peut même atteindre 10 cm. Hg.

Lorsque la respiration artificielle est assurée, la chute de pression peut être considérable, tendre même vers 0, cependant, si la fibrillation ventriculaire ne survient pas, elle peut se relever avec une extrême rapidité et retrouver en un court espace de temps une valeur quelquefois supérieure à sa valeur primitive. A cet égard l'expérience

réalisée sur le chien « *Cicéron* » a été des plus démonstrative.

Graphique n° IX. — Réduction 1/2.



Chien *Titus*, 10 kg. 800.

- R == Respiration.
 R' == Rein.
 P == Pression carotidienne.
 T == Ligne des temps en secondes indiquant le zéro du manomètre.
 AA' == Injection de paraldéhyde, 0 gr. 10 par kilog.

Si nous exprimons la valeur des variations subie par

	Temps	Valeurs de P. A.
Avant l'injection		13 ^{cm} , Hg.
Injection de 0 gr. 45 par kilog	4 h. 28'	
Fin de l'injection	4 h. 30'30"	
—	4 h. 31'	3 ^{cm} ,4
—	4 h. 31'44"	2 ^{cm} ,6
—	4 h. 33'	3 ^{cm} ,6
—	4 h. 38'	7 ^{cm} ,0
—	4 h. 43'	10 ^{cm} ,8
—	4 h. 48'	14 ^{cm} ,9
—	4 h. 53'	17 ^{cm} ,2

la pression en chiffres, on note que celle-ci a pu, en un temps relativement court — 22 minutes — tomber à une valeur de 2 cm 6 Hg., puis remonter progressivement au point d'atteindre 17 cm 2, alors que sa valeur initiale ne dépassait pas 10 centimètres.

Si, lorsque la pression a repris une valeur normale, on fait à nouveau une injection de paraldéhyde, une nouvelle chute survient dans les mêmes conditions que la précédente.

Le mécanisme de l'action hypotensive de la paraldéhyde mériterait pour être exactement déterminé une étude particulière, nous n'apporterons à cet égard que quelques faits essentiels, permettant toutefois, pensons-nous, des conclusions probantes.

La paraldéhyde possède un pouvoir hypotenseur propre qui se manifeste à l'exclusion de toute modification ou trouble apportés aux mécaniques respiratoire ou cardiaque. Elle survient en effet, chez l'animal soumis à la respiration artificielle et aussi pour des doses qui laissent intégral le fonctionnement du cœur. Toutefois, il est non douteux que pour les doses élevées, les troubles respiratoires ou cardiaques associent leurs effets aux

propriétés hypotensives propre de la substance. C'est donc seulement pour des doses moyennes que la nature de cette action peut être étudiée.

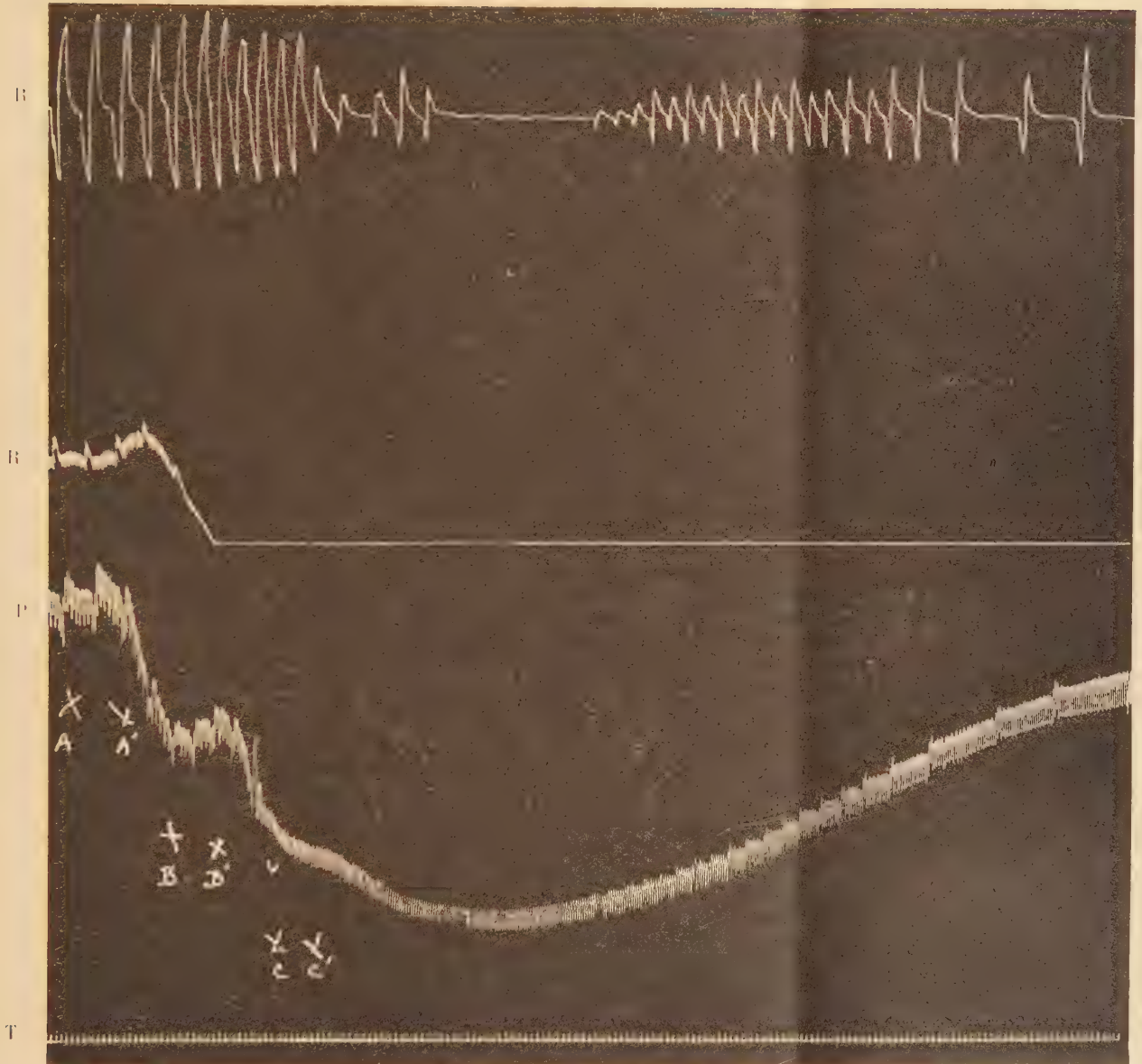
Si on recherche les modifications de la tension chez un animal préalablement atropiné, on s'aperçoit qu'elles sont en tous points identiques à celles qui s'observent chez l'animal n'ayant point reçu d'atropine. Le pneumo-gastrique n'intervient donc point dans le phénomène.

Rien n'est plus difficile que de déterminer rigoureusement le point d'action d'une substance hypotensive. Les expériences que l'on peut instituer pour résoudre cette question présentent généralement des difficultés techniques considérables, ne permettent point fréquemment de conclusions probantes ou sont passibles de graves critiques. Pour déterminer si les phénomènes d'hypotension relèvent du jeu des centres vaso-moteurs médullaires ou d'une action vasculaire périphérique, le procédé de choix — procédé par exclusion fréquemment employé en technique physiologique — consiste à supprimer l'activité médullaire, soit par destruction traumatique totale sous-bulbaire (1), soit, ce qui physiologiquement revient au même, par section, tout le long du rachis de toutes les racines qui en émergent. Or, la première technique détermine le plus généralement une telle chute de la pression artérielle (2) qu'elle interdit toute possibilité d'étude ultérieure de l'action hypotensive exercée par une

(1) La technique est relativement simple. Le canal rachidien étant ouvert au niveau des premières vertèbres dorsales, la moelle est sectionnée au-dessous du bulbe et toute la portion rachidienne est détruite par l'introduction dans le canal d'une tige métallique.

(2) Souvent la pression est à ce moment au-dessous de 4 centimètres à 4 cm 5 Hg.

Graphique n° X



Chienne *Lola*, 13 kg. 800. — Injections intraveineuses répétées de paraldehyde AA' — BB' — CC' (0 gr. 10 par kilogramme pour chaque injection). Accidents subsyncopaux

R = Respiration

R' = Rein.

P = Pression carotidienne.

T = Ligne des temps en secondes indiquant le zéro du manomètre.

substance quelconque. Cet inconvénient est sans importance pour l'étude des substances hypertensives dont l'action dans ce cas reste manifeste et est facilement constatable. La deuxième technique, — section de toutes les racines rachidiennes —, est d'une réalisation longue et difficile. Cette étude ne constituant point la part essentielle du présent travail, nous nous sommes adressé à une méthode plus simple, d'une application plus aisée et qui, si elle est passible comme les techniques qui précèdent de critiques de principe, est capable de fournir des indications suffisamment précises sur le mécanisme intime d'une action hypotensive.

Nous avons signalé l'antagonisme physiologique que la paralaldéhyde exerce à l'égard de l'intoxication strychnique. Sachant que le point d'action de la strychnine est exactement localisé au niveau des centres gris médullaires ; l'antagonisme des deux substances peut être utilisé pour juger si elles exercent leurs actions en ce même point. On détermine par une série d'essais l'importance de la chute de pression artérielle pour une quantité donnée de paralaldéhyde par kilogramme d'animal. On injecte à un chien de la strychnine à dose subtoxique, suffisante pour exalter grandement l'excitabilité médullaire (1). Le tonus des centres vaso-moteurs est augmenté, la pression artérielle subit une légère élévation. Si la propriété hypotensive de la paralaldéhyde est liée à une action s'exerçant sur ces mêmes centres, la

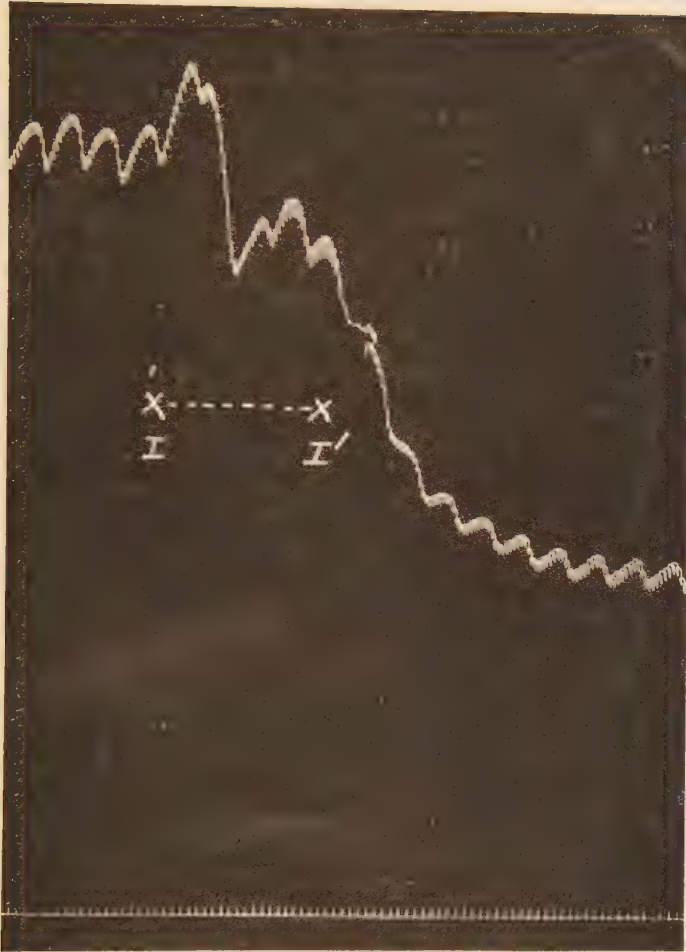
(1) Les centres vaso-moteurs sont stimulés de façon très marquée par la strychnine, ceci en dehors de toute action liée aux convulsions ou à l'asphyxie : Dans une expérience du type de celle que nous rapportons on doit éviter l'injection de fortes doses (au dessus de 0 gr. 001 par kilogram), qui dépriment et paralysent les centres vaso-moteurs.

quantité de substance nécessaire pour déterminer une chute de pression sera beaucoup plus élevée que chez l'animal non strychnisé. Au contraire si l'action de la paraldéhyde est périphérique, les doses resteront presque identiques et la valeur de la chute de tension ne sera guère différente (1). Nous avons réalisé chez le chien des expériences de cet ordre avec des doses de strychnine et de paraldéhyde variables, nous rapporterons celle qui permet les conclusions les plus précises. Graphique n° XI. Chien *Racité*.

On doit conclure de cette expérience que la paraldéhyde exerce son pouvoir hypotensif par action périphérique, aucune conclusion plus précise n'est autorisée. Cependant l'encéphalographie effectuée concurremment avec la prise de la tension carotidienne, n'a point vérifié la conclusion qui précède. En effet, au moment où la chute de tension fut la plus accentuée on a généralement noté une diminution du volume propre du rein. Ce phénomène est identique à celui observé pour l'aldéhyde éthylique et les mêmes remarques peuvent être faites, le rein réagit fréquemment de façons différentes aux réactions des autres territoires vasculaires. Nous n'avons point réalisé comme pour l'aldéhyde éthylique de circulation artificielle dans d'autres organes. Toutefois une preuve de l'action vasodilatatrice qu'exerce la paraldéhyde peut être fournie par l'examen de la membrane d'un espace interdigital de la grenouille avant et après l'application locale d'une goutte de paraldéhyde pure.

(1) Cette expérimentation est passible de critiques et ne permet évidemment qu'une appréciation générale; acceptée avec ces réserves, ses conclusions n'en sont pas moins intéressantes.

Graphique n° XI.



Chien Tarite. 16 kilogs

P = Pression carotidienne.

I = Ligne des temps indiquant le zéro du manomètre

I' = Injection intraveineuse de paraldehyde

Injection intraveineuse. — Sulfate de strychnine = 0 gr 005 —
(0 gr. 00031 par kilog d'animal 20' avant
l'injection de paraldehyde.

Injection intraveineuse. — Paraldehyde = 8 gr. (0 gr. 50 par kilog d'animal).

Pression carotidienne avant l'injection de strychnine	= 20 ^{cmHg}
Pression 10' après l'injection de strychnine	= 21 ^{cmHg}
Maximum de la chute de pression après injection de paral- déhyde	= 11 ^{cmHg}
Maximum de la chute de pression pour l'injection d'une quantité équivalente de paraldéhyde sans injection préalable de strychnine	= 11 ^{cm} à 12 ^{cm Hg}
Chutes maxima de la pression artérielle observées dans trois expé- riences chez des chiens strychnisés et pour l'injection de 0 gr. 50 de paraldéhyde par kilogram :	
1° <i>Tacite</i>	= 11 ^{cm} , 4 ^{Hg} .
2° <i>Sabine</i>	= 9 ^{cm} , 5 ^{Hg} .
3° <i>Fulvie</i>	= 12 ^{cm} 5 ^{Hg} .

A une diminution initiale du débit et de la rapidité du courant sanguin dans les vaisseaux, fait suite une période relativement de courte durée où les globules sanguins paraissent circuler beaucoup plus abondants et plus aisément, l'accès des voies où ils passent étant semble-t-il plus facile : On peut rapprocher de cette donnée la congestion, la rougeur de la face, signalées par tous les thérapeutes et qui font suite à l'absorption d'une dose suffisante de paraldéhyde.

ACTION DE LA PARALDÉHYDE ÉTHYLIQUE SUR LA RESPIRATION

L'action de la paraldéhyde éthylique sur la respiration est, sous une forme atténuée, comparable à celle décrite pour l'aldéhyde éthylique. Ceci nous permettra d'être bref.

Injectée rapidement dans la circulation même à dose minime. (Voir au chapitre « Toxicité » conditions d'apparition de la syncope respiratoire primitive), la paraldéhyde détermine l'arrêt définitif des mouvements respiratoires. Le point de départ de ce réflexe est vrai-

semblablement au niveau des terminaisons du pneumogastrique dans le parenchymé pulmonaire. Comme pour l'aldéhyde, la section anatomique, ou physiologique par l'atropine du nerf vague, supprime ce réflexe inhibiteur.

Cette action respiratoire ne se manifeste que lorsque d'emblée une certaine quantité de substance pénètre dans la circulation, c'est dire que la voie d'injection intra-veineuse réalise les conditions optima de son apparition. Elle ne survient ni par ingestion, ni par inhalation. Toutefois l'injection intra musculaire à dose notable peut exceptionnellement déterminer des accidents respiratoires. La paraldéhyde étant moins irritante pour les terminaisons nerveuses que l'aldéhyde éthylique, les quantités nécessaires pour déclencher une syncope respiratoire sont notablement plus élevées; malgré leurs variabilités on peut comparativement les fixer ainsi :

Aldéhyde éthylique : environ 0 gr. 14 par kilog.

Paraldéhyde éthylique : environ 0 gr. 25 à 0 gr. 40 par kilog.

L'arrêt respiratoire s'effectue comme pour l'éthanal en inspiration forcée.

Lorsque l'animal a échappé aux accidents du début, la paraldéhyde manifeste son action par un ralentissement de la respiration, d'autant plus marqué que la dose est plus élevée. Pour les doses moyennes, l'amplitude reste normale, pour les doses plus élevées elle est diminuée; lorsque le sommeil est réalisé, la respiration est lente, profonde et régulière, plus régulière peut-on dire qu'elle ne l'est normalement chez le chien. Pour des doses plus élevées, sublétales ou létales, les accidents respiratoires font leur réapparition et sont les premiers à signaler les débuts

des manifestations toxiques. Le ralentissement s'accroît progressivement, les pauses respiratoires s'allongent, (Graphique n° X) deviennent bientôt telles, qu'elles constituent pour les doses susceptibles d'être mortelles de véritables périodes d'apnée. Le rythme devient périodique, du type Cheyne-Stokes, l'amplitude des mouvements est considérablement diminuée. Ces deux phénomènes : ralentissement, diminution de l'amplitude, s'accroissent progressivement, la respiration devient bientôt superficielle, à peine perceptible, d'une grande lenteur et enfin s'arrête, le cœur battant à ce moment encore presque normalement. On trouve dans les Graphiques rapportés l'inscription de ces phénomènes, analogues par beaucoup de caractères à ceux plus longuement analysés pour l'aldéhyde éthylique.

**RÉPARTITION DE LA PARALDÉHYDE ÉTHYLIQUE
DANS L'ORGANISME APRÈS PÉNÉTRATION
PAR VOIE D'INJECTION INTRA VEINEUSE
DE DOSES VARIÉES NON TOXIQUES**

Nous avons étudié la répartition de la paraldéhyde éthylique dans les principaux organes, pour l'injection intraveineuse de faibles quantités (0 gr. 18, 0 gr. 25, 0 gr. 30) par kilogramme d'animal (pour l'injection de quantités moyennes (0 gr. 40), de quantités importantes (1 gr. 50) enfin de quantités fortement toxiques (2 gr. 09, 2 gr. 17). Nous rapporterons successivement les résultats fournis par ces diverses expérimentations.

I. — Injection de faibles quantités de paraldéhyde éthylique.

(Tableau n° XVI)

Pour l'injection d'une quantité de paraldéhyde de 0 gr. 18 par kilog *Lulin*, les proportions retrouvées dans les divers organes ont été d'un ordre de grandeur oscillant entre 12 mmg. 9 (poumon) et 28 mmg. 8 (cervelet) pour 100 grammes de tissus frais. Le système nerveux a électivement fixé la substance, c'est dans ses diverses parties qu'on en a retrouvé les proportions les plus importantes, en moyenne environ 20 mmg. 0/0. Le cervelet a fourni un chiffre particulièrement élevé, donnée expérimentale qui ne s'est point retrouvée pour d'autres recherches et de laquelle il ne semble point qu'il y ait lieu de tenir compte. Plus intéressant est le fait que les parties du système nerveux les plus chargées en paraldéhyde ont été le bulbe, puis la moelle épinière et la substance grise, hiérarchie d'imprégnation déjà signalée par les auteurs qui d'un même point de vue ont étudié d'autres anesthésiques généraux, comme le chloroforme, l'éther (Nicloux) (1). Nous envisagerons ultérieurement plus complètement dans ses causes et ses conséquences cette particularité. Cependant il importe pour faciliter l'exposé qui va suivre de fixer à cet égard quelques points essentiels.

Hans Meyer et Overton (2) ont proposé une théorie générale de l'action des anesthésiques basée sur cette constatation expérimentale, que tous les anesthésiques

(1) Nicloux, *loc. cit.*

(2) Overton, *Studien über die Narkose*. — Léna, 1901.

TABLEAU N° XVI

Répartition après injection intraveineuse de faibles quantités de Paraldehyde éthylique.

Nom de l'animal	Paraldehyde par kilog d'animal	OBSERVATIONS	Cerveau	Substance grise	Substance blanche	Bulbe	Cervelet	Moelle épineière	Graisse dorsale	Graisse péritrénale	Graisse épiploïque	Foie	Poumon	Cœur	Muscle	Rate	Rein
<i>Lutin</i> 20 kg.	0.18 0.0013	<i>Injection intravei- neuse, durée 12' Sa- crifice 20' après la fin de l'injection.</i>	15,1 0,114	19,9 0,150	14,1 0,106	20,9 0,158	28,8 0,218	20,0 0,151	Indo- sable d°	Indo- sable d°	Indo- sable d°	12,9 0,097	12,9 0,097	Indo- sable d°	Indo- sable d°	" "	13,9 0,105
<i>Castor</i> 18 kg.	0.25 0.0019	<i>Injection intravei- neuse, durée 16' Sa- crifice 20' après la fin de l'injection.</i>	23,2 0,175	21,9 0,188	21,2 0,160	25,9 0,196	22,9 0,173	25,1 0,190	Indo- sable d°	Indo- sable d°	Indo- sable d°	4,3 0,032	21,9 0,165	17,3 0,131	3,4 0,025	" "	" "
<i>Médor</i> 15 kg 200	0.30 0.0022	<i>Injection intravei- neuse, durée 20' Sa- crifice 20' après la fin de l'injection.</i>	" "	42,4 0,31	37,0 0,28	41,2 0,31	41,3 0,31	46,2 0,35	19,2 0,14	59,0 0,44	6,20 0,47	11,3 0,08	29,9 0,22	8,8 0,06	4,6 0,03	" "	" "
<i>Finette</i> 9 kg 400	0.30 0.0022	<i>Injection intravei- neuse lente, durée 30'. Sacrifice 20' après la fin de l'injection.</i>	" "	37,4 0,28	34, 0,23	38,1 0,28	37,9 0,28	39,2 0,29	11,3 0,08	56,2 0,42	" "	8,1 0,06	32,9 0,24	" "	4,4 0,03	8,9 0,06	17,9 0,13

NOTA. — Les chiffres en italique correspondent à des millimolécules-grammes, les chiffres en romain à des milligrammes
Le nom de l'animal indique son sexe.

sont solubles dans les graisses ou les lipoïdes, de plus, la valeur du pouvoir anesthésique serait directement liée à la grandeur de ces solubilités, plus l'anesthésique serait, par rapport à sa solubilité dans l'eau, soluble dans les graisses, plus son activité serait grande. Les éléments cellulaires contiennent tous, mais en proportions variables des corps gras ou lipoïdiques. La fixation d'une substance anesthésique sur ces éléments serait d'autant plus grande que les quantités de graisses ou de lipoïdes qu'ils contiennent serait plus élevée.

Ces faits qui ont servi de base à Meyer et à Overton pour édifier leur intéressante théorie, doivent présider à l'interprétation de tous les résultats fournis par une étude de la répartition d'une substance anesthésique dans l'organisme.

En raison de ces faits mêmes, il devrait être possible de discerner à l'avance, si leur exacte teneur en lipoïdes pouvait être connue, ceux des tissus qui fixeront le plus d'une substance hypnoanesthésique comme la paralaldéhyde, de fait, on trouve la confirmation de cette donnée en ce que ce sont effectivement les tissus nerveux, particulièrement riches en ces constituants, qui ainsi que nous l'avons rapporté, retiennent proportionnellement la plus grande part de substance active. Si on analyse plus en détail cette fixation, on observe ce fait déjà noté, pour d'autres corps comme l'éther ou le chloroforme (1) qu'il se trouve une proportion plus élevée de paralaldéhyde dans la substance nerveuse grise que dans la substance nerveuse blanche : or cependant cette dernière contient relativement

(1) La plupart des résultats expérimentaux que nous rapportons pour ces substances sont empruntés à l'important travail de M. Nicloux, *loc. cit.*

des proportions beaucoup plus élevées de lipoïdes : c'est qu'en fait, d'autres facteurs que la teneur en éléments lipoïdiques interviennent pour modifier les résultats ; c'est ainsi que le sang chargé de la substance hypnotique circule beaucoup plus activement au niveau de la substance grise que de la substance blanche et si cette dernière n'a point comparativement à la substance grise fixé la quantité de paraldéhyde que sa constitution lipoïdique aurait dû lui assurer, c'est qu'il n'en a été mis relativement qu'une faible part à sa disposition. ceci est si vrai que si la quantité de paraldéhyde introduite dans l'organisme est plus importante (Tableau n° XIX « *Félix* ») ou si l'animal est sacrifié beaucoup plus tardivement (Tableau n° XXX comparaison entre « *Coucou* », « *Coquette* » et « *Moi-neau* »), on trouve au contraire des proportions beaucoup plus élevées de ce corps dans la substance blanche.

Dans le même ordre d'idée, on observe que pour l'injection de faibles quantités, la paraldéhyde n'a pu être décelée dans les dépôts adipeux de l'organisme en quantités suffisantes pour être dosées. On pourrait s'étonner de ces différences dans la répartition pour les lipoïdes nerveux et pour les graisses de réserve du corps. Il est possible et c'est une question qui mériterait une étude spéciale que les divers lipoïdes, en fonction de leurs constitutions possèdent des affinités spéciales pour les divers hypnoanesthésiques, mais dans le cas particulier le phénomène est ici encore beaucoup plus directement lié à la faible vascularisation du tissu gras. Ce qui le prouve c'est que les graisses des diverses régions de réserve adipeuse fixent d'autant plus de substance que leur vascularisation est mieux assurée. La graisse du dos

n'en fixe que des quantités minimales, les graisses épiploïque et périrénale en fixent beaucoup plus.

Le poumon, même pour l'injection intraveineuse de faibles quantités contient une proportion relativement assez grande de paraldéhyde : résultat directement lié au fait que cet organe est, après le cœur le premier au niveau duquel le sang peut se décharger de la substance qu'il transporte. Nous avons précédemment insisté sur l'importance dans les phénomènes de répartition de l'ordre chronologique dans lequel la substance aborde les divers organes.

Signalons encore que pour ces faibles doses le rein a été, après le poumon, l'organe le plus riche en paraldéhyde, que par contre il n'en a été retrouvé que des proportions indosables dans le foie, le cœur, le tissu musculaire.

Pour l'injection de doses faibles mais plus importantes (0 gr. 25, 0 gr. 30 par kilog), le système nerveux s'est encore montré particulièrement riche en paraldéhyde, les quantités trouvées étant comprises entre 25 mmg. et 40 mmg. 0/0, les mêmes remarques que précédemment trouvant leur application. Pour ces doses plus fortes la paraldéhyde fait son apparition dans les graisses de réserve, dans la graisse périrénale, elle est même trouvée en proportion plus élevée que dans le système nerveux 56-59 mmg. 0/0 (graisse) 40 mmg., 46 mmg. (tissu nerveux).

II. — Injection de quantités moyennes de paraldéhyde éthylique.

(Tableau n° XVII)

Deux expériences ont été réalisées au cours desquelles chaque animal a reçu par injection intraveineuse une même dose de paraldéhyde : 0 gr. 40 par kilog. Sur un seul point la technique expérimentale a différé. Dans le premier cas, *Lisette*, l'injection a été poussée en 20', dans le deuxième cas, *Fox*, elle le fut en 40'. Les deux chiens ont été sacrifiés 20' après la fin de l'injection.

Sauf la fixation en quantité un peu plus élevée réalisée par la graisse périrénale, le tissu nerveux chez *Fox* a électivement fixé la paraldéhyde : le bulbe a fourni le chiffre le plus élevé : 58 mmg. 4 o/o : les différences entre les fixations réalisées par les substances grise et blanche ont été moins prononcées que pour l'injection de plus faibles doses. Pour *Lisette* la fixation fut même légèrement supérieure au niveau de la substance blanche.

La fixation par les graisses a cette fois été notable, souvent plus élevée que celle réalisée par le tissu nerveux. On a observé à cet égard des différences importantes entre les deux expériences : graisse dorsale, 6 mmg. 1 et 42 mmg. 9 o/o. Graisse épiploïque, 10 mmg. 1 et 52 mmg. 9 o/o. Pour la graisse périrénale les deux chiffres sont au contraire presque identiques 64 mmg. 1 et 61 mmg. 1 o/o. Ces différences résultent semble-t-il du temps plus long de survivance accordé à l'un des deux animaux, *Fox*, temps durant lequel la fixation sur la graisse a pu se parachever.

TABLEAU N° XVII.

Répartition après injection intraveineuse de quantités moyennes de paraldehyde éthylique.

Nom de l'animal	Paraldehyde hyde par kilogramme d'animal	Observations	Cerveau	Substance grise	Substance blanche	Bulbe	Cervelet	Moëlle épinérière	Graisse dorsale	Graisse péritonéale	Graisse épiploïque	Foie	Poumon	Cœur	Muscle	Rate	Rein
<i>Lisette</i> 188800	0 gr. 40 0 ^m m.003	<i>Injection intra- veineuse</i> , assez ra- pide, durée 20'. Sa- crifice 20' après la fin de l'injection.	51,0 0,98	51,8 0,99	52,0 0,99	53,6 0,406	54,9 0,39	52,8 0,40	6,4 0,04	64,4 0,48	40,4 0,07	41,4 0,07	38,6 0,29	44,4 0,10	6,3 0,04	24,4 0,15	48,2 0,13
<i>Fox</i> 18 kilograms	0 gr. 40 0 ^m m.003	<i>Injection intra- veineuse</i> lente, du- rée 40'. Sacrifice 20' après la fin de l'in- jection.	58,4 0,44	59,6 0,45	58,0 0,43	58,4 0,44	57,4 0,43	53,3 0,40	42,9 0,32	61,4 0,46	52,9 0,40	44,3 0,40	32,9 0,24	17,4 0,13	9,6 0,07	33,5 0,25	46,9 0,12

NOTA. — Les chiffres en italique correspondent à des millimolécules-grammes, les chiffres en romain à des milligrammes.
Le nom de l'animal indique son sexe.

Pour cette dose de 0 gr. 40 par kilog, la paralaldéhyde a pu être retrouvée et dosée dans tous les organes où elle fut recherchée, l'imprégnation de l'organisme étant générale.

Les remarques faites précédemment pour l'injection de faibles doses se sont confirmées pour les doses moyennes. Le poumon a été, après le tissu nerveux et adipeux l'organe le plus riche en paréthanal, 38 mmg. 6 0/0, ensuite viennent la rate et le rein. On a noté que le muscle cardiaque a fixé des proportions relativement assez élevées de substance et, fait en concordance avec celui observé par Nicloux pour d'autres anesthésiques, on a observé par contre que les muscles de la vie de relation en ont fixé des proportions relativement minimales. Cette différence tient sans doute au contact intime que le muscle cardiaque possède avec le sang et surtout, ainsi qu'on l'a avancé au fait que ce tissu musculaire si particulier est relativement riche en constituants lipoïdiques. Les proportions de paralaldéhyde fixées par le foie ont toujours été trouvées très faibles, fait en contradiction apparente avec le rôle de fixation des poisons qu'on reconnaît à cet organe, ce rôle ne s'exercerait donc que pour certaines catégories de substances.

III. — Injection d'importantes quantités de paralaldéhyde éthylique.

(Tableau n° XVIII)

Les résultats, sauf l'importance plus grande des quantités de paralaldéhyde fixées par les divers organes, ont

TABLEAU N° XVIII.

Répartition après injection intraveineuse de quantités importantes de Paraldehyde éthylique.

Nom de l'animal	Paraldehyde par kilogr. d'animal	OBSERVATIONS	Cerveau	Substance grise	Substance blanche	Bulbe	Cervelet	Moelle épinrière	Graisse dorsale	Graisse péritrénale	Graisse épiploïque	Foie	Poumon	Cœur	Muscle	Rein
Jean	1 gr. 50	<i>Injection intracé- neuse lente, duree 1 h. 30'. — Sacri- fice 20' après la fin de l'injection.</i>	190,0	194,4	179,7	203,0	191,2	200,4	69,4	209,2	199,2	11,2	201,0	159,0	39,9	175,1
49 kg	0mMg.113		1,43	1,47	1,35	1,53	1,44	1,51	0,52	1,58	1,50	0,31	1,52	1,20	0,30	1,32

NOTA. — Les chiffres en italique correspondent à des millimolécules-grammes, **le** ; chiffres en romain à des milligrammes.
Le nom de l'animal indique son sexe.

été pour la plupart, comparables à ceux obtenus pour l'injection de doses moyennes.

Dans le cas rapporté au tableau n° XVIII l'animal a reçu 1 gr. 50 de paralaldéhyde par kilog. La fixation la plus importante a encore été réalisée par le bulbe, puis par la moelle, la proportion a encore été relativement beaucoup plus élevée dans la substance grise que dans la substance blanche, résultat assez étonnant en raison du temps relativement long qui s'est écoulé entre le début de l'injection et le sacrifice de l'animal (1 h. 50'). Généralement pour un délai aussi long, la substance blanche a eu le temps malgré sa faible irrigation sanguine de fixer plus d'hypnotique que la substance grise. Les autres organes ne méritent aucune remarque particulière.

RÉPARTITION DE LA PARALDÉHYDE ÉTHYLIQUE DANS L'ORGANISME APRÈS INJECTION INTRA- VEINEUSE DE DOSES TOXIQUES.

Nous avons montré, dans un chapitre précédent, que la toxicité de la paraldéhyde éthylique pouvait être évaluée, soit en tenant compte de la dose déterminant la mort en un temps souvent assez long — mort tardive ou secondaire, soit en envisageant la dose déterminant la mort rapide, survenant pendant ou de suite après la pénétration dans l'organisme. Pour la présente étude, c'est ce dernier critère de toxicité que nous avons accepté.

Les expériences ont été effectuées en injectant au chien avec précaution par la veine saphène, de façon lente et continue jusqu'à cessation de la vie une solution à 9 0/0 de paraldéhyde éthylique dans le sérum physiologique.

Les quantités nécessaires pour déterminer la mort dans ces conditions peuvent être, ainsi que nous l'avons déjà signalé assez différentes, pouvant varier de moins de 1 gr. à plus de 2 gr. par kilog. Tout dépend du ménagement avec lequel la substance est introduite dans l'économie. Si au moment où surviennent les premiers symptômes toxiques, on restreint l'injection, on peut à nouveau ultérieurement faire pénétrer une nouvelle quantité souvent très importante de substance sans aucun accident. Nous envisagerons dans un chapitre ultérieur l'interprétation qu'il y a lieu de donner de ces

TABLEAU N° XIX.

Répartition après injection intraveineuse de quantités toxiques de paraldéhyde éthylique.

Nom de l'animal	Paral- dé- hyde par kilog d'animal	Observations														
			Cerveau	Substance grise	Substance blanche	Bulbe	Cervelet	Moelle épinière	Graisse dorsale	Graisse périnéale	Graisse épiploïque	Koie	Poumon	Cœur	Rate	
<i>Félic</i> 408200	2 gr. 17	<i>Injection intravei- neuse lente. Durée :</i> 1 h. 40'. Mort spon- tanée.	219,5	209,8	248,8	229,5	203,7	144,3	199,1	497,2	343,4	69,1	235,4	175,8	177,0	
			1,66	1,58	1,80	1,73	1,55	1,67	1,50	3,76	2,59	0,52	1,78	1,33	1,34	
<i>Eugène</i> 448700	2 gr. 09	<i>Injection intravei- neuse lente. Durée :</i> 1 h. 27'. Mort spon- tanée.	252,2	212,2	240,2	222,6	207,2	219,0	227,4	504,2	279,9	63,4	197,7	107,9	166,2	
			1,90	1,60	1,81	1,68	1,56	1,65	1,72	3,79	2,42	0,57	1,49	0,81	1,25	

NOTA. — Les chiffres en italique correspondent à des millimolécules-grammes, les chiffres en romain à des milligrammes.
Le nom de l'animal indique le sexe.

phénomènes. Dans les expériences réalisées pour l'étude de la répartition de doses toxiques, les animaux ont succombé pour l'introduction de doses d'environ 2 gr. à 2 gr. 20 par kilog.

La répartition au niveau des centres nerveux est pour le cas des doses toxiques particulièrement intéressante à connaître, car les quantités fixées par ces tissus représentent les exactes proportions capables d'entraver et de supprimer le jeu de leurs activités fonctionnelles. Il semble que les quantités de paraldehyde susceptibles de déterminer cette action sont pour le bulbe, centre majeur des fonctions vitales, aux environs de 220 à 230 mmg. 0/0. Cette proportion de paraldehyde a été retrouvée ne variant que dans des limites assez étroites, dans presque tous les bulbes des animaux morts par imprégnation toxique. Dans un cas elle fut de 229 mmg. 5 0/0, dans un autre de 222 mmg. 5; enfin, dans un cas d'intoxication obtenu par voie digestive, elle fut de 211,9 0/0 — il suffit que cette proportion soit seulement un peu inférieure à cette quantité pour que la survie de l'animal soit assurée (1).

Pour les conditions d'injection lente et continue où nous nous sommes placé, la pénétration de doses toxiques a déterminé dans tous les cas une fixation plus importante de paraldehyde sur la substance blanche que sur la substance grise : substance blanche, 238 mmg. 8 0/0; substance grise, 229 mmg. 5 et pour une autre expérience; substance blanche, 240 mmg. 2; substance grise, 222 mmg. 6. Dans l'expérience effectuée sur le chien *Félix* la moelle a retenu une quantité rela-

(1) Sauf le cas de la mort tardive qui survient par un autre mécanisme.

tivement beaucoup moins importante de paréthanal que les autres portions du système nerveux. Nous ne saurions donner d'explication de ce fait.

Les réserves graisseuses de l'organisme ont fixé des quantités particulièrement importantes de substance; la graisse périrénale en contenait deux fois plus que les parties les plus riches du système nerveux, *Félix* : 497 mmg. 2 0/0; *Eugène* : 501 mmg. 2; la graisse épiploïque des proportions également très élevées, *Félix* : 343 mmg. 1 0/0; *Eugène* : 279 mmg. 9 0/0; la graisse dorsale des quantités aussi importantes que le tissu nerveux, *Félix* : 199 mmg. 1 0/0; *Eugène* : 227 mmg. 1 0/0.

Nous nous réservons de formuler les conclusions d'ensemble que comportent les diverses expérimentations qui précèdent, après l'exposé des recherches concernant la répartition de la paraldéhyde pour son introduction dans l'organisme par voie digestive.

**ÉTUDE DE LA RÉPARTITION DE LA PARALDÉHYDE
ÉTHYLIQUE DANS L'ORGANISME
APRÈS INGESTION DE DOSES VARIÉES.**

Cette étude ne saurait permettre d'établir de rapports rigoureux entre les quantités de substances introduites dans l'organisme et les taux de répartition entre les divers organes. Si la quantité ingérée est connue, la quantité réellement absorbée reste ignorée. Par contre la comparaison entre les taux de répartition entre les divers organes reste possible et intéressante.

Cette étude nécessite l'ingestion de doses notablement plus élevées que celles qui peuvent être suffisantes par voie d'injection intraveineuse. Le temps écoulé entre le moment de l'ingestion et celui du sacrifice influe tout particulièrement sur la grandeur des quantités trouvées dans les organes. Nous avons noté que pour trouver dans les organes, pour un délai identique entre le moment de l'injection ou de l'ingestion et l'instant du sacrifice, des quantités à peu près semblables de paralaldéhyde, il y a lieu de faire ingérer une proportion de paralaldéhyde environ 3 à 4 fois plus élevée que celle injectée par voie intraveineuse. Si l'injection d'une quantité de paréthanal de 0 gr. 25 à 0 gr. 30 par kilog permet de retrouver dans le tissu nerveux 40 minutes après, une moyenne de 30 mmg 0/0 de cette substance, le même résultat ne peut être obtenu que pour une ingestion de 1 gr. On pourrait donc, sans doute de façon un peu simpliste, admettre que durant ce temps de 40 minutes,

0,30 de paraldéhyde par kilog d'animal ont été absorbés, cependant rien n'est moins certain.

I. — Ingestion de moyennes quantités de paraldéhyde éthylique.

(Tableau n° XX)

Un chien étant sacrifié 40 minutes après l'ingestion de 1 gr. de paréthanal par kilog, on trouve que la proportion la plus élevée de paraldéhyde, comme dans les expériences par voie d'injection, a été fixée par le tissu nerveux. La moelle épinière et le bulbe en étant les plus chargés : 31 mmg. et 29 mmg. 0/0 : fait intéressant, la substance blanche en possède un léger excès par rapport à la substance grise. Nous aurons l'occasion de fournir ultérieurement les conclusions que comporte cette constatation. La fixation de la paraldéhyde par les graisses de réserve est dans l'ensemble, supérieure à celle du tissu nerveux. Moyenne de fixation : tissu nerveux, 28 mmg. 0/0; graisses, 43 mmg. 0/0. La graisse épiploïque en est particulièrement chargée, 61 mmg. 0/0, ce qui n'a rien pour étonner étant donnée sa situation tout au long des vaisseaux intestinaux. Le foie, premier organe, traversé par le sang venant de se charger de paraldéhyde au niveau de la muqueuse intestinale, ne contient point les quantités de substance qu'il semblerait de ce fait devoir retenir. La proportion y est cependant plus grande que lorsque le paréthanal est injecté par voie intraveineuse, 22 mmg. 2 0/0 au lieu de 8 mmg. 1 0/0 ou 11 mmg. 3 0/0. Ce fait souligne toutefois la faible affinité que possède le parenchyme hépa-

TABLEAU N° XX.

Répartition après ingestion de quantités moyennes de Paraldehyde éthylique.

Nom de l'animal	Paraldehyde par kilos d'animal	OBSERVATIONS	Cerveau	Substance grise	Substance blanche	Bulbe	Cervelet	Moelle épinrière	Graisse dorsale	Graisse péritrénale	Graisse épiploïque	Foie	Poumon	Cœur	Muscle	Rate	Rein
<i>Alfred</i>	1 gr. 00	<i>Ingestion.</i> — Sacri-	28,1	27,2	28,2	29,9	28,7	31,0	30,4	44,0	64,0	22,2	16,9	20,9	9,1	16,9	13,2
		fice 40' après l'in-															
16 kg	0 ^m V,007	gestion.	0,21	0,20	0,21	0,22	0,21	0,23	0,23	0,31	0,46	0,16	0,12	0,15	0,06	0,12	0,10

NOTA. — Les chiffres en italique correspondent à des millimolécules-grammes, les chiffres en romain à des milligrammes.
Le nom de l'animal indique son sexe.

tique pour cette substance, phénomène observé et confirmé au cours de toutes les expériences.

Pour les autres organes aucune particularité directement liée à cette voie d'absorption n'est à signaler.

II. — Ingestion d'importantes quantités de paraldéhyde éthylique.

(Tableau n° XXI)

Ces recherches ont trouvé leur expression la plus exacte dans l'expérience réalisée sur le chien *Benjamin*, c'est la seule que nous rapporterons.

Cet animal a ingéré 1 gr. 516 de paréthanal par kilogramme et a été sacrifié 1 h. 20' après cette ingestion.

La comparaison avec l'expérience précédente montre que les deux facteurs nouveaux : augmentation de la dose; augmentation du délai entre le moment de l'ingestion et celui du sacrifice ont grandement modifié les résultats (tableau n° XXI). Les proportions de paraldéhyde dans les divers organes, furent plus considérables. Le fait que la dose ingérée a été plus élevée (1 gr. 516 au lieu de 1 gr. par kg.), a joué certainement un rôle important dans cette augmentation, mais les quantités trouvées par l'étude de la répartition ont été proportionnellement plus élevées que la dose ingérée ne l'a été (cerveau : 133 mmg. 0/0 pour l'ingestion de 1 gr. 516. cerveau : 28 mmg. 0/0 pour l'ingestion de 1 gr.). C'est au délai plus long accordé à l'absorption et à la répartition que sont pour la plus grande part liées les augmentations notées.

Dans ce cas, c'est encore le système nerveux qui con-

TABLEAU N° XXI.

Répartition après ingestion de quantités importantes de paraldehyde éthylique.

Nom de l'animal	Paraldehyde par kilog. d'animal	Observations	Cerveau	Substance grise	Substance blanche	Bulbe	Cervelet	Moelle épinière	Graisse dorsale	Graisse péritrénale	Graisse épidurale	Foie	Poumon	Cœur	Muscle	Rate	Rein
Benjamin	1 gr. 516	Ingestion. — Sa- crifice 1 h. 20' après la fin de l'ingès- tion.	133,3	427,4	439,9	434,7	128,9	133,2	434,4	218,8	256,6	61,1	416,8	94,1	29,4	97,5	112,5
88900	0mM,011		1,00	0,96	1,05	1,02	0,97	1,00	1,01	1,88	1,94	0,46	0,88	0,69	0,22	0,73	0,85

NOTA. — Les chiffres en italique correspondent à des millimolécules-grammes, les chiffres en romain à des milligrammes.
Le nom de l'animal indique le sexe.

tient la proportion la plus forte de paraldéhyde; la répartition dans ses diverses parties est intéressante à considérer comparativement avec les résultats antérieurement rapportés.

La substance blanche cérébrale contient une proportion de paraldéhyde plus élevée que tous les autres tissus nerveux, 139 mmg. 9 0/0, puis par ordre de décroissance on note, le bulbe 134 mmg. 7 0/0, la moelle épinière et l'ensemble de la masse du cerveau 133 mmg. 0/0, puis seulement la substance grise cérébrale; 127 mmg. 4 0/0. Pour la pénétration lente et prolongée, par la voie digestive, de fortes quantités de paraldéhyde, il semble que la fixation sur les diverses parties du système nerveux a le temps de s'effectuer pour la plus grande part en fonctions des affinités de la substance pour les lipoïdes cérébraux, atténuant les modifications apportées à ces diverses fixations par les différences de vascularisation. C'est un fait que nous retrouverons à l'occasion d'autres recherches.

Pour l'ingestion de ces doses élevées, la fixation sur les graisses de l'organisme s'effectue de façon très active, les quantités étant souvent doubles de celles relevées pour le système nerveux. Graisse périrénale : 248 mmg. 8 0/0. Pour les autres organes, les remarques déjà signalées trouvent de même ici leur application.

**RÉPARTITION DE LA PARALDÉHYDE ÉTHYLIQUE
DANS L'ORGANISME
POUR L'INGESTION DE DOSES TOXIQUES**

(Tableau n° XXII)

Nous rapportons au tableau n° XXII deux des expériences qu'a comporté cette étude. Le chien *Victor* a ingéré 2 gr. 75 de paraldéhyde par kilog, pour le chien *Sacha*, la dose a été de 3 gr. par kilog. *Victor* est mort 68 minutes, *Sacha* 1 h. 10' après l'ingestion.

La quantité de paraldéhyde fixée par les centres nerveux a atteint le chiffre moyen relativement élevé de 220 mmg. 2 0/0 pour *Victor* et de 226 mmg. pour *Sacha*. Ces deux chiffres sont assez comparables. On notera que c'est l'animal qui a reçu la dose la plus faible qui est cependant mort après fixation d'une quantité plus élevée de paraldéhyde au niveau de son système cérébro-spinal. Il est intéressant de rapprocher ces chiffres de ceux observés pour l'injection intraveineuse de doses toxiques. Dans ces derniers cas, la moyenne des proportions fixées par la substance nerveuse avait atteint chien *Eugène*, 225 mmg. 5 et chien *Félix*, 207 mmg. 4. Ces chiffres sont donc dans les deux cas du même ordre de grandeur : plus exactes et plus directement liées à l'action mortelle sont les comparaisons uniquement effectuées du point de vue de la fixation de la paraldéhyde sur le bulbe. Pour l'intoxication par ingestion, la fixation sur cet organe a atteint, *Victor*, 211 mmg. 9 0/0, *Sacha*, 213 mmg. 2 0/0. Pour l'intoxication par voie d'injection intraveineuse elle a été, *Félix*, 229 mmg. 5 0/0

TABLEAU XXII.

Répartition après ingestion de quantités toxiques de Paraldéhyde éthylique.

Nom de l'animal	Paraldéhyde par kilog d'animal	OBSERVATIONS	Cerveau	Substance grise	Substance blanche	Bulbe	Cervelet	Moelle épinrière	Graisse dorsale	Graisse périténaie	Graisse épiploïque	Foie	Poumon	Cœur	Muscle
<i>Victor</i>	2 gr. 75	<i>Ingestion</i> , prélève-	242,2	221,9	249,9	211,9	193,2	202,2	244,3	421,1	521,9	94,1	181,2	»	»
48 kg 200	0 ^m M, 020	ments aussitôt la mort, 68' après l'ingestion.	4,83	1,68	1,89	1,60	1,66	1,53	1,82	3,19	3,95	0,69	1,37	»	»
<i>Sacha</i>	3 gr. 00	<i>Ingestion</i> , prélève-	230,9	209,3	277,7	213,2	205,5	211,9	251,2	521,3	513,4	102,2	»	123,2	34,8
16 kg 800	0 ^m M, 022	ments aussitôt la mort, 1 heure 40 après l'ingestion.	4,74	1,58	2,10	1,61	1,55	1,60	1,97	3,94	3,88	0,77	»	0,93	0,26

NOTA. — Les chiffres en italique correspondent à des millimolécules-grammes, les chiffres en romain à des milligrammes.
Le nom de l'animal indique son sexe.

et *Eugène*, 222 mmg. 6 0/0. Ces chiffres expriment les quantités moyennes de paraldéhyde qui, fixées sur le bulbe, en ont entravé définitivement l'activité fonctionnelle. Il est intéressant de constater ici encore que ces quantités ont été dans tous les cas, quelle que soit la voie d'introduction du poison, sinon identiques au moins de valeurs très rapprochées.

L'étude de la répartition pour l'ingestion de doses toxiques de paréthanal confirme les conclusions déjà formulées pour l'ingestion de doses moins élevées, nous serons donc bref à cet égard.

Pour les doses élevées, lentement introduites dans la circulation au fur et à mesure de l'absorption, la substance blanche fixe de plus grandes quantités de paraldéhyde que toutes les autres parties du système nerveux. Nicloux a fait des constatations analogues dans les cas d'anesthésies mortelles de longues durées par le chloroforme (1). La différence entre les proportions de paraldéhyde fixées par les substances blanche et grise est nettement plus accusée par voie d'ingestion que par voie d'injection intraveineuse. On en trouve la preuve dans la comparaison des résultats obtenus pour les chiens *Félix* et *Eugène* et pour les chiens *Victor* et *Sacha*.

L'ingestion a assuré une fixation de paraldéhyde sur les réserves graisseuses particulièrement active; c'est dans ce cas que les chiffres les plus élevés ont été notés.

Le foie pour l'ingestion de ces fortes doses a fixé des proportions notablement plus importantes de substance, toutefois, cette fixation a été encore très inférieure à ce que sa situation privilégiée par rapport au point de péné-

(1) Nicloux, *loc. cit*

tration dans la circulation permettait de prévoir. Pour les autres organes aucune remarque qui n'ait déjà été faite n'est à rapporter.

COMPARAISON DES RÉPARTITIONS DE LA PARALDÉHYDE ÉTHYLIQUE ENTRE LES DIVERS ORGANES EN FONCTION DE LA PÉNÉTRATION PAR ABSORPTION DIGESTIVE OU PAR INJECTION INTRA VEINEUSE

Les études qui précèdent sur la répartition de la paraldéhyde éthylique dans les tissus et organes soit pour sa pénétration après injection intraveineuse, ou après ingestion, nous permettent de dégager quelques considérations générales sur les phénomènes de fixation des substances hypno-anesthésiques en fonction de leur voie de pénétration dans l'organisme ; ces conclusions ne s'appliquant d'ailleurs, jusqu'à plus ample informé, qu'à la paraldéhyde éthylique ou tout au moins aux substances hypnoanesthésiques présentant des caractères physiques et chimiques analogues.

Du seul point de vue de la pénétration dans l'économie, l'injection intraveineuse et l'ingestion sont assez comparables, dans les deux cas la substance pénètre dans la circulation veineuse. Les seules différences résident dans ces faits que par ingestion, la substance, après pénétration dans le système veineux, traverse le parenchyme hépatique, alors que par injection elle arrive directement au cœur droit. Le deuxième fait plus important et influant plus que tout autre, sur les

différences de répartition, c'est que par voie digestive, la substance pénètre de façon particulièrement lente, continue et régulière dans l'organisme, tandis que par voie intraveineuse la pénétration est toujours plus rapide, moins ménagée. Ces faits à eux seuls expliquent les différences constatées dans les phénomènes de répartition pour ces deux voies d'introduction de la substance active dans l'économie, différences qu'il nous faut maintenant rapidement envisager.

La fixation dans les divers organes est réalisée en un temps beaucoup plus court par injection intraveineuse que par ingestion, mais la mise en circulation lente et continue telle qu'elle s'effectue par absorption digestive, permet, de façon beaucoup plus évidente aux affinités tissulaires de se manifester. Si on considère un tissu particulièrement apte à fixer un corps chimique déterminé, l'expérience prouve que si on le met brusquement en présence d'une quantité importante de ce corps, il en fixe une part notable, mais en laisse échapper encore davantage. Un apport lent et régulier lui permet au total une fixation comparativement plus complète et plus élevée. En raison de ces faits, l'injection intraveineuse permet une dissémination beaucoup plus grande de la substance dans les divers organes, chaque organe pris en particulier n'ayant point le temps de fixer la part qui lui est offerte. Au contraire, pour la pénétration lente et minime réalisée par ingestion, les organes les moins favorisés, tant du point de vue de leur situation par rapport au point de pénétration, que de la richesse de leur réseau vasculaire, ne voient mis à leur disposition que des quantités minimales de substance. L'examen

comparatif des divers tableaux des deux types d'expérimentations apporte la preuve de cette constatation.

Ces données ne s'appliquent qu'au cas de l'injection ou de l'ingestion de doses relativement peu importantes. Pour les doses élevées tous les organes ont à leur disposition des quantités suffisantes de substance pour en fixer autant que leurs affinités le permettent. En raison de ces faits, la pénétration dans l'organisme par ingestion ou par voie intraveineuse de doses importantes ne donne point lieu entre les divers organes à des différences aussi tranchées que pour les doses moyennes ou faibles. C'est ainsi par exemple, que si, par un calcul sans doute un peu arbitraire mais qui cependant fixe de façon objective les constatations qui précèdent, on fait respectivement pour les injections de 0 gr. 40, *Lisette*, 1 gr. 50, *Jean* et 2 gr. 17, *Félix*, par kilog d'animal, d'une part la moyenne de fixation pour l'ensemble du système nerveux et d'autre part la moyenne pour l'ensemble des autres organes : foie, poumon, cœur, etc., à l'exclusion des réserves graisseuses, on relève les constatations particulièrement intéressantes qui suivent (tableau n° XXIII).

Pour l'injection de faibles quantités — *Coucou* 0 gr. 30, *Médor* 0 gr. 30 — fixation élective sur l'ensemble du système nerveux d'une proportion de paraldéhyde qui a été environ 3 à 4 fois plus élevée (3,86 — 3,04) que la proportion fixée par l'ensemble des autres organes.

Pour l'injection d'une dose un peu plus élevée — *Fox* 0,40, *Lisette* 0,40 — ce rapport tombe à 2,86 et 2,76 : pour une dose encore plus forte *Jean* 1 gr. 50, il est de 1,93. Enfin pour des doses élevées *Eugène* 2 gr. 09,

TABLEAU N° XVIII.

Nom de l'animal	Quantités de paral- hyde injectées par kilog d animal.	Moyennes générales de fixation de la paral- déhyde par l'ensemble des tissus nerveux.	Moyennes générales de la fixation de la paral- déhyde par les autres organes : Foie, rein, cœur, poumon, rate, muscle, etc...	Rapport entre la fixa- tion par le tissu ner- veux et l'ensemble des autres organes.
<i>Coucou</i>	0 gr. 30	40mmg,51	10mmg,48	3,86
<i>Médor</i>	0 gr. 30	41mmg,56	43mmg,65	3,04
<i>Lisette</i>	0 gr. 40	52mmg,18	18mmg,23	2,86
<i>Fox</i>	0 gr. 40	57mmg,51	20mmg,78	2,76
<i>Jean</i>	1 gr. 50	193mmg,06	123mmg,24	1,93
<i>Eugène</i>	2 gr. 05	223mmg,5	133mmg,72	1,68
<i>Félix</i>	2 gr. 17	207mmg,4	164mmg,3	1,26

Félix 2,17, le système nerveux malgré la fixation élective qui s'y effectue n'a retenu que environ 1 fois 1/2 plus de paraldéhyde que les autres organes.

Ces chiffres fournissent la preuve que les affinités présentées par certaines substances pour certains tissus se manifestent d'autant moins par la comparaison des résultats analytiques que les doses sont plus élevées. Ces faits et ceux précédemment exposés permettent de conclure du point de vue expérimental, que les recherches sur la répartition et les affinités tissulaires doivent être réalisées pour la pénétration dans l'organisme de doses moyennes et que, sauf le cas où on se propose d'établir des rapports précis entre les quantités fournies à l'organisme et leur répartition, l'absorption digestive paraît être une voie de pénétration plus favorable à cette étude que l'introduction directe dans le système circulatoire.

RÉPARTITION DE LA PARALDÉHYDE ÉTHYLIQUE DANS L'ORGANISME EN FONCTION DE SES ACTIONS HYPNOTIQUE ET ANESTHÉSIQUE.

Les pouvoirs hypnotique et anesthésique constituant les dominantes de l'action physiologique de la paraldéhyde; nous nous sommes proposé de rechercher les quantités de paraldéhyde fixées par les diverses parties du système nerveux, quand surviennent le sommeil dans ses diverses intensités, et l'anesthésie.

Ces recherches ont été effectuées en injectant ou en faisant ingérer à des chiens des doses hypnotiques, faible, moyenne ou forte ainsi que des doses à action

anesthésique; l'animal a été sacrifié au moment même où ces actions étaient obtenues et les dosages aussitôt effectués dans les organes.

**I. — Répartition après injection intraveineuse
de doses hypnotiques faibles.**

(Tableau n° XXIV)

Deux expériences ont été réalisées. Dans la première — *Lutin* — l'animal a reçu une quantité de paralaldéhyde (0 gr. 18 par kilog) juste suffisante pour déterminer une très légère somnolence transitoire avec hébétude. Cette dose représente en quelque sorte la dose liminaire d'action hypnotique de la paralaldéhyde éthylique. L'animal a été sacrifié 20' après l'injection.

Dans la deuxième expérience — *Castor* — l'animal a reçu une dose un peu plus élevée (0 gr. 25 par kilog). On a noté une phase d'excitation légère suivie de somnolence.

Pour le développement de ces actions hypnotiques légères la fixation de la paralaldéhyde sur le tissu nerveux a atteint des proportions variant entre 15 mmg. 0/0 (cerveau) et 28 mmg. 0/0 (cervelet). Les proportions fixées par la substance grise, particulièrement intéressantes à considérer ont été pour l'injection de 0 gr. 18 par kilog de 19 mmg. 9 0/0, pour celle de 0 gr. 25, 24 mmg. 9; le bulbe dans ces mêmes conditions a fixé respectivement 20 mmg. 9 et 25 mmg. 9 0/0.

TABLEAU N° XXIV.

Répartition après injection intraveineuse de doses hypnotiques faibles de paralaldéhyde éthylique.

Nom de l'animal	Paralaldéhyde par kilogramme d'animal	OBSERVATIONS	Cerveau	Substance grise	Substance blanche	Bulbe	Cervelet	Moëlle épinière	Foie	Poumon	Cœur	Muscle
<i>Lutin</i> 20 kg	0 gr. 18 <i>0^mm,0013</i>	<i>Injection intraveineuse, durée 12'.</i> Sacrifiée 20' après la fin de l'injection ; ivresse, légère hébétéude et somnolence.	15,1 <i>0,114</i>	49,9 <i>0,450</i>	44,4 <i>0,406</i>	20,9 <i>0,458</i>	28,8 <i>0,218</i>	20,0 <i>0,451</i>	Indo-sable <i>d°</i>	12,9 <i>0,097</i>	Indo-sable <i>d°</i>	Indo-sable <i>d°</i>
<i>Castor</i> 48 kg	0 gr. 25 <i>0^mm,0018</i>	<i>Injection intraveineuse, durée 16'.</i> Sacrifiée 20' après la fin de l'injection, somnolence après ivresse prononcée.	23,2 <i>0,475</i>	24,9 <i>0,488</i>	21,2 <i>0,460</i>	25,9 <i>0,496</i>	22,9 <i>0,173</i>	25,4 <i>0,490</i>	4,3 <i>0,032</i>	21,9 <i>0,465</i>	17,3 <i>0,131</i>	3,4 <i>0,025</i>

NOTA. — Les chiffres en italique correspondent à des millimolécules-grammes, les chiffres en romain à des milligrammes.
Le nom de l'animal indique son sexe.

**II. — Répartition après injection intraveineuse
de doses hypnotiques de paraldéhyde éthylique.**

(Tableau n° XXV)

Le chien *Daphnis* a reçu une injection de 0 gr. 35 de paraldéhyde par kilog. Vingt minutes après cette injection survint un sommeil peu profond avec conservation de la sensibilité et de la réflectivité. L'animal fut sacrifié à ce moment. Les dosages effectués ont établi que la fixation de la paraldéhyde sur le système nerveux atteignait à ce moment des proportions variant entre 32 mmg. 7 0/0 (moelle épinière) et 33 mmg. 8 0/0 la substance grise avait retenu 32 mmg. 9 0/0 de paraldéhyde et le bulbe 33 mmg. 8 0/0.

**III. — Répartition après ingestion de doses hypnotiques
faibles ou moyennes.**

(Tableau n° XXVI)

Dans ces expériences la paraldéhyde a été introduite à la sonde dans l'estomac de l'animal. Les doses ont été pour quatre expériences de 0 gr. 85, 1 gr. et 1 gr. 20 par kilog d'animal.

Pour la dose de 0 gr. 85 — *Chloé* — après une période d'ivresse assez prolongée est survenu environ en 30' un sommeil léger avec réveil facile, l'animal a été sacrifié à ce moment. La fixation de la paraldéhyde par le système nerveux a donné suivant les régions les chiffres extrêmes de 27 mmg. 1 0/0 (substance blanche cérébrale) et 29 mmg. 4 0/0 (substance grise cervicale).

TABLEAU N° XXV.

Répartition après injection intraveineuse de doses hypnotiques de paraldehyde éthylique.

Nom de l'animal	Paraldehyde par kilos d'animal	Observations	Cerveau	Substance grise	Substance blanche	Bulbe	Cervelet	Moelle épinière	Graisse dorsale	Graisse péritrénale	Graisse épiploïque	Foie	Poumon	Cœur	Muscle	Rate	Rein
<i>Daphnis</i>	0 gr. 350	<i>Injection intravei-</i>	39,9	32,9	37,0	33,8	31,3	32,7	9,2	43,9	29,8	10,9	21,8	10,9	7,2	13,2	2,6
20 kilogs	0 ^m M,902	<i>neuse. Durée 20'.</i>	0,302	0,249	0,280	0,256	0,237	0,217	0,009	0,332	0,225	0,082	0,165	0,082	0,054	0,100	0,193

Sommeil en 20', peu

profond, sensibi-

lité, réflectivité con-

servées. Sacrifice :

20' après la fin de

l'injection.

Nora. — Les chiffres en italique correspondent à des millimolécules-grammes, les chiffres en romain à des milligrammes
Le nom de l'animal indique son sexe.

Répartition après ingestion de doses hypnotiques faibles ou moyennes de paraldehyde éthylique.

Nom de l'animal	Paraldehyde	OBSERVATIONS	Cerveau	Substance grise	Substance blanche	Bulbe	Cervelet	Moëlle épinière	Graisse dorsale	Graisse périrénale	Graisse épiploïque	Foie	Poumon	Cœur	Muscle	Rén.
<i>Chloé</i>	0 gr 85	<i>Ingestion.</i> — Ivresse, somnolence durant période assez prolongée. Sommeil léger en 30'. Réveillé facilement. Sacrifice 4 1/2 h. après l'ingestion	32,2	29,4	27,1	28,9	26,9	29,0	Indo-sable	28,9	44,9	15,0	17,1	13,9	8,9	1,9
16 kg 400	0mMgr,006		0,243	0,222	0,205	0,218	0,203	0,219	d°	0,219	0,340	0,113	0,129	0,105	0,067	0,120
<i>Alfred</i>	1 gr. 00	<i>Ingestion.</i> — Sommeil en 20' assez agité, sensibilité conservée réveillé, par appel (sifflet).	33,1	27,2	28,2	29,9	28,1	31,0	30,0	41,0	61,0	22,2	16,9	20,9	9,1	13,2
6 kg	0mMgr,007		0,250	0,206	0,218	0,226	0,212	0,234	0,227	0,310	0,462	0,167	0,128	0,158	0,068	0,100
<i>Toutou</i>	1 gr. 20	<i>Ingestion.</i> — Sommeil calme, régulier en 20', sensibilité et réflexivité conservées atténuées. Répond aux appels. Sacrifice 40' après l'ingestion.	39,4	38,7	37,8	38,9	34,9	38,8	49,8	56,1	78,9	17,9	19,3	17,1	9,3	16,9
10 kg 200	0mMgr,009		0,298	0,293	0,286	0,294	0,264	0,293	0,15	0,425	0,597	0,135	0,146	0,121	0,07	0,128
<i>Vénus</i>	1 gr 20	<i>Ingestion.</i> — Sommeil calme, régulier en 25', sensibilité et réflexivité conservées atténuées. Répond aux appels. Sacrifice 40' après l'ingestion.	36,2	37,2	36,2	38,4	36,2	37,2	11,1	49,1	63,2	14,4	17,2	14,3	»	»
14 kg 450	0mMgr,009		0,274	0,281	0,243	0,290	0,274	0,281	0,084	0,371	0,478	0,109	0,130	0,108	»	»

NOTA. — Les chiffres en italique correspondent à des millimolécules-grammes, les chiffres en romain à des milligrammes.
Le nom de l'animal indique son sexe.

Pour le bulbe 28 mmg. 9 et pour la moelle 29 mmg. 0/0.

Pour une dose un peu plus élevée, 1 gr. par kilog. *Alfred*, le sommeil n'a guère été plus profond que dans l'expérience précédente, l'animal fut particulièrement agité, cependant la fixation sur le système nerveux fut relativement de même valeur. Les chiffres extrêmes ont été : 27 mmg. 2 0/0 (substance grise) et 31 mmg. 0/0 (moelle). D'autre part, le bulbe contenait 29 mmg. 9 de paraldehyde et la substance blanche 28 mmg. 2.

Une dose plus élevée de 1 gr. 20 a déterminé dans deux expériences — *Toutou*, *Vénus* — un sommeil beaucoup plus calme, profond et régulier que dans les recherches précédentes, les animaux quelques instants avant le sacrifice ne répondaient plus qu'à des appels réitérés, la sensibilité était cependant conservée, mais atténuée.

La fixation moyenne de la paraldehyde sur le système nerveux a été dans un cas : *Toutou*, de 38 mmg 0/0, dans l'autre *Vénus*, de 36 mmg. 9 0/0; la substance grise contenait respectivement pour les deux expériences 38 mmg. 7 0/0 et 37 mmg. 2 0/0. La substance blanche des quantités légèrement inférieures 37 mmg. 8 et 36 mmg. 2; le bulbe 38 mmg. 9 0/0 et 38 mmg. 4 0/0; le cervelet : 34 mmg. 9 0/0 et 36 mmg. 2 0/0 et la moelle épinière 38 mmg. 8 et 37 mmg. 2.

IV. — Répartition après ingestion de fortes doses hypnotiques.

(Tableau n° XXVII)

Dans une expérience, *Hercule*, la dose ingérée a été de 1 gr. 40 par kilog. Le sommeil est survenu très rapi-

TAB. I. FAU N° XXVII.

Répartition après ingestion de fortes doses hypnotiques de paraldehyde éthylique.

Nom de l'animal	Paraldehyde par kilog d'animal	Observations	Cerveau	Substance grise	Substance blanche	Bulbe	Cervelet	Moelle épinière	Graisse dorsale	Graisse péritrénale	Graisse épipléique	Foie	Poumon	Cœur	Muscle	Rate	Rein
<i>Hercule</i>	4 gr. 40	<i>Ingestion.</i> — Som- meil en 40' assez profond, sensibilité et réflectivité con- servées, atténuées. Sacrifice 60' après l'ingestion.	60,9	67,1	68,9	71,3	69,9	70,9	19,9	77,0	89,0	29,9	31,1	23,0	9,7	29,9	32,1
45 ^k 500	0 ^m M. 0106		0,461	0,508	0,524	0,540	0,529	0,537	0,450	0,583	0,674	0,226	0,235	0,474	0,073	0,226	0,243
<i>Aspasie</i>	4 gr. 90	<i>Ingestion.</i> — Som- meil profond en 40', sensibilité très atté- nuée, réflectivité encore présente. Sa- crifice 20' après l'in- gestion.	67,9	78,8	76,0	78,8	69,9	76,2	31,9	98,6	109,8	36,4	39,2	31,2	8,2	26,4	27,9
47 ^k 100	0 ^m M. 0114		0,514	0,596	0,575	0,596	0,529	0,577	0,241	0,747	0,831	0,275	0,296	0,236	0,062	0,20	0,211

NOTA. — Le chiffres en italique correspondent à des millimolécules grammes, les chiffres en romain à des milligrammes.
Le nom de l'animal indique son sexe.

dement, en moins de 10' il était assez profond, toutefois la sensibilité, simplement atténuée, était encore présente ainsi que la réflectivité. La fixation de la paralaldéhyde sur l'ensemble du système nerveux a donné un chiffre moyen de 68 mmg. 1 0/0. Les quantités retenues par la substance grise étaient de 67 mmg. 1 0/0, par le bulbe de 71 mmg. 3 0/0, et par la moelle de 70 mmg. 9 0/0.

La chienne *Aspasie* a reçu une dose encore plus élevée, 1 gr. 90 par kilogram — déterminant rapidement un sommeil très profond avec atténuation considérable de la sensibilité et de la réflectivité. Cette quantité représente environ la dose liminaire au-dessus de laquelle surviennent les phénomènes d'anesthésie réservés à l'absorption ou à l'injection des doses fortes, subtoxiques.

La fixation sur les diverses parties du système nerveux central a donné un chiffre moyen de 74 mmg. 6 0/0 variant entre les proportions extrêmes de 69 mmg. 9 0/0 et 78 mmg. 8 0/0. Ces dernières quantités ayant été fixées par la substance grise et le bulbe; la proportion trouvée au niveau de la moelle fut de 76 mmg. 2 0/0.

V. — Répartition après injection intraveineuse ou ingestion de doses à actions hypnotique et anesthésique.

(Tableau n° XXVIII)

Le chien *Vulcain* a reçu en 35' une injection intraveineuse de 0 gr. 582 de paralaldéhyde par kilogram. Le sommeil est survenu en quelques instants, puis progressivement en 20' est devenu extrêmement profond. A la fin de l'injection, la sensibilité et la réflectivité étaient

TABLEAU N° XXVIII.

**Répartition après injection intraveineuse ou ingestion de doses hypnotiques et anesthésiques
de paralaldéhyde éthylique.**

Nome de l'animal	Paralaldéhyde par kilogramme d'animal	OBSERVATIONS	Serum	Substance grasse	Substance blanche	Butire	Cervelet	Moelle épinrière	Graisse dorsale	Graisse péritonéale	Graisse épicardique	Foie	Poumon	Cœur	Muscle	Mate	Rein
Yucca 0 gr. 382		Injection intraveineuse, durée 28, sans sommeil en 8, sommeil très profond en 20'. Anesthésie complète en 23. Sacrifice 40 après la fin de l'injection.	89,9	0,16	82,1	87,1	84,9	85,9	8,4	21,0	8,0	27,1	81,9	33,3	0,3	—	—
14 kg 100 (mM, 100)			0,68	0,69	0,62	0,60	0,64	0,64	0,66	0,65	0,66	0,59	0,60	0,57	0,60	0,56	0,59
— 2 gr. 10,		Ingestion. — Sommeil en 10', très profond en 20', anesthésie totale en 28, sacrifice 30 après l'ingestion.	82,1	89,4	99,9	89,3	87,9	88,4	21,2	113,3	121,9	41,2	81,4	80,9	13,1	39,9	88,4
13 kg 36 (mM, 116)			0,21	0,10	0,22	0,10	0,10	0,09	0,10	0,8	0,11	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
Série 2 gr. 10		Ingestion. — Sommeil en 10', très profond en 15, anesthésie totale en 26, sacrifice 40 après l'ingestion.	88,8	100,8	108,8	106,8	84,2	102,4	13,4	122,2	121,3	32,8	75,4	76,3	8,2	38,9	77,2
24 kg 200 (mM, 116)			0,27	0,16	0,87	0,8	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10

NOTA. — Les chiffres en italique correspondent à des millimolécules-grammes, les chiffres en romain à des milligrammes.
Le nom de l'animal indique son sexe.

incomplètement abolies ; mais quelques minutes plus tard l'anesthésie était totale, tous les réflexes et toute sensibilité disparus. Le sacrifice a été fait à ce moment.

On a trouvé dans les diverses parties du système nerveux central, des quantités de paraldéhyde, variant entre 82 mmg. 1 0/0 (substance blanche) et 91 mmg. 2 0/0 (substance grise), le bulbe en ayant retenu 87 mmg. 1 0/0 et la moelle 85 mmg. 2 0/0. La proportion moyenne pour l'ensemble étant de 86 mmg. 7 0/0.

Nous avons également réalisé à titre comparatif l'action hypnotique et anesthésique par voie d'ingestion. La dose utilisée dans deux expériences identiques — *Zizi*, *Stello* — a été de 2 gr. 10 par kilog d'animal. Le sommeil pour ces doses élevées, subtoxiques, est survenue en moins de 10', rapidement il a été profond et 20' après l'ingestion il était franchement comateux. Dans le premier cas *Zizi*, 28' — dans le deuxième cas *Stello*, 35' après l'ingestion, l'anesthésie était complète, et totale l'abolition de tous les réflexes — quelques minutes après l'apparition de ces phénomènes, les sacrifices ont été réalisés.

Dans le cas de *Zizi*, fait particulièrement intéressant à noter, les quantités de paraldéhyde fixées par le tissu nerveux, ont été au moins pour certaines régions, comparables à celles trouvées à l'occasion des mêmes phénomènes hypnotique et anesthésique survenus du fait de l'injection intraveineuse (*Vulcain*). C'est ainsi que la substance grise en a retenu 89 mmg. 4 0/0, le bulbe 89 mmg. 3 0/0, la moelle 88 mmg. 4, alors que chez *Vulcain* ces fixations ont été respectivement : substance grise 91 mmg. 2 0/0, bulbe 87 mmg. 1 0/0, moelle

85 mmg. 2 0/0. On ne note de différence appréciable que pour la substance blanche. *Zizi* 99 mmg. 9 0/0, *Vulcain* 82 mmg. 1 0/0 : Ceci est conforme aux règles que nos expérimentations antérieures nous ont permis de poser : *Zizi* a été sacrifié 30' après l'ingestion, *Vulcain* 10' après l'injection; or nous avons indiqué que plus le délai accordé avant le sacrifice était grand, plus la substance blanche fixait d'hypnoanesthésique; enfin ce fait confirme cette donnée que par voie d'ingestion, les affinités pour les tissus riches en lipoïdes se manifestent plus électivement que par voie d'injection. On trouve encore une confirmation de ceci dans l'expérience réalisée sur *Stello*, animal pour lequel toutes les conditions expérimentales ont été identiques au précédent, sauf que son sacrifice a été effectué 10' plus tard, les parties du système nerveux, riches en lipoïdes ont eu ici encore le temps de fixer de plus grandes quantités de paraldéhyde, (tableau n° XXVIII). D'autre part chez cet animal, le sacrifice réalisé un peu plus tardivement que chez le précédent a permis à la symptomatologie de s'affirmer davantage; au moment du sacrifice, le coma était profond, l'anesthésie et la perte de réflexivité complètes déjà depuis plusieurs minutes, cette exagération de la symptomatologie correspondant comme l'examen du tableau n° XXVIII le montre à l'augmentation très notable des quantités de paraldéhyde fixées par le système nerveux, les quantités retenues variant entre 100 mmg. 9 0/0 (substance grise) et 109 mmg. 8 (substance blanche). Entre ces deux chiffres extrêmes, on a noté pour le bulbe 106 mmg. 8 0/0 et pour la moelle 102 mmg. 1 0/0.

Il résulte de ces recherches, réalisées par voie d'in-

gestion ou d'injection intraveineuse, que les phénomènes d'anesthésie, qui, pour la paralaldéhyde sont toujours le fait de doses élevées ne surviennent que lorsque les proportions fixées par le tissu nerveux atteignent des quantités comprises environ entre 85 et 105 mmg. 0/0. Ces proportions extrêmes correspondant elles-mêmes à des actions hypnotique ou anesthésique plus ou moins intenses.

Si on considère les quantités de paralaldéhyde fixées au niveau des diverses régions nerveuses au moment de l'apparition de l'anesthésie, on note que celle-ci ainsi que la disparition de la réflectivité correspondent à la fixation de proportions de paralaldéhyde d'environ 90 à 100 mmg. 0/0 pour la substance grise, 87 à 106 mmg. 0/0 pour le bulbe et 85 à 102 mmg. 0/0 pour la moelle, d'ailleurs nous rapportons dans un tableau d'ensemble (tableau n° XXIX) le résumé des quantités de paralaldéhyde fixées par la substance grise, le bulbe et la moelle aux divers moments du développement des actions hypnotique et anesthésique que détermine cette substance (1).

Ce tableau montre que les manifestations hypnotique ou anesthésique, les diverses modalités de ces actions, sont quelle que soit la voie d'introduction dans l'organisme, chacune directement en fonction de la fixation de quantités de substance active assez étroitement déterminés.

(1) Nous n'avons point tenu compte au cours de cet exposé des chiffres se rapportant aux quantités de paralaldéhyde fixées par le cervelet, organe dont l'activité physiologique est étrangère aux phénomènes étudiés, de même nous n'avons utilisé que les chiffres fournis séparément pour les substances blanche ou grise cérébrale, abandonnant comme moins intéressants ceux se rapportant à l'organe global.

TABLEAU N° XXIX.

Tableau récapitulatif des répartitions de la paralaldéhyde éthylique dans les tissus nerveux en fonction des diverses modalités de ses actions hypnotique et anesthésique.

Quantités de paralaldéhyde injectées ou ingérées par kilog d'animal exprimées en grammes et millimolécules-grammes		Action hypnotique ou anesthésique.	Quantités de paralaldéhyde fixées par 100 gr. de substance grise corticale exprimées en milligrammes et millimolécules-grammes.	Quantités de paralaldéhyde fixées par 100 gr. de bulbe exprimées en milligrammes et millimolécules-grammes.	Quantités de paralaldéhyde fixées par 100 gr. de moelle épinière exprimées en milligrammes et millimolécules-grammes.
<i>Injection intraveineuse</i>	0 gr. 18 <i>0,0013</i>	Ivresse légère. Somnolence, hébétude légères.	19,9 <i>0,150</i>	20,9 <i>0,158</i>	20,0 <i>0,151</i>
<i>Injection intraveineuse</i>	0 gr. 25 <i>0,0018</i>	Ivresse. Somnolence.	24,9 <i>0,188</i>	25,9 <i>0,196</i>	25,1 <i>0,190</i>
<i>Ingestion</i>	0 gr. 85 <i>0,006</i>	Ivresse. Sommeil léger. Réveillé très facilement.	29,4 <i>0,222</i>	28,9 <i>0,218</i>	29,0 <i>0,219</i>
<i>Ingestion</i>	1 gr. 00 <i>0,007</i>	Sommeil agité.	27,2 <i>0,206</i>	29,9 <i>0,226</i>	31,0 <i>0,234</i>
<i>Injection</i>	0 gr. 3 ; <i>0,0026</i>	Sommeil peu profond, sensibilité, réflexivité intactes.	32,9 <i>0,249</i>	33,8 <i>0,256</i>	32,7 <i>0,287</i>
<i>Ingestion</i>	1 gr. 20 <i>0,009</i>	Sommeil calme, régulier, sensibilité atténuée. Réflexivité conservée.	37,2 <i>0,281</i>	38,4 <i>0,290</i>	37,2 <i>0,281</i>
<i>Ingestion</i>	1 gr. 20 <i>0,009</i>	Sommeil calme, régulier, sensibilité atténuée. Réflexivité atténuée.	38,7 <i>0,293</i>	38,9 <i>0,294</i>	38,8 <i>0,293</i>
<i>Ingestion</i>	1 gr. 40 <i>0,010</i>	Sommeil assez profond, sensibilité et réflexivité conservées mais atténuées	67,1 <i>0,508</i>	71,3 <i>0,54</i>	70,9 <i>0,537</i>
<i>Ingestion</i>	1 gr. 90 <i>0,014</i>	Sommeil profond, sensibilité très atténuée. Réflexivité très paresseuse.	78,8 <i>0,596</i>	78,8 <i>0,596</i>	76,2 <i>0,577</i>
<i>Injection</i>	0 gr. 582 <i>0,004</i>	Sommeil très profond. Anesthésie complète. Disparition de tout réflexe.	91,2 <i>0,69</i>	87,1 <i>0,65</i>	85,2 <i>0,64</i>
<i>Ingestion</i>	2 gr. 10 <i>0,015</i>	Sommeil très profond. Anesthésie totale. Disparition de toute réflexivité.	89,4 <i>0,67</i>	89,3 <i>0,67</i>	88,4 <i>0,66</i>
<i>Ingestion</i>	2 gr. 10 <i>0,015</i>	Sommeil très profond. Anesthésie totale. Disparition de toute réflexivité.	100,9 <i>0,76</i>	106,8 <i>0,80</i>	102,1 <i>0,77</i>
Fixations pour l'ingestion d'une dose mortelle.			221,9	211,9	202,3
Chien Victor (Tableau n° XXII).			1,68	1,60	1,53

NOTA. — Les chiffres en italique correspondent à des millimolécules-grammes, les chiffres en romain à des milligrammes.

Le nom de l'animal indique son sexe.

Nous avons au bas de ce tableau consigné à titre comparatif les quantités de paraldéhyde trouvées dans les mêmes organes, au moment de la mort, par action toxique. On constate que ces quantités sont relativement éloignées de celles qui déterminent même les formes les plus profondes du sommeil avec anesthésie généralisée, elles sont environ deux fois plus élevées. Cette donnée expérimentale semblerait en contradiction avec ce qui a été observé, même par les premiers expérimentateurs et confirmé par nous dans les chapitres qui précèdent, à savoir que les doses susceptibles de déterminer l'anesthésie générale, sont des doses très proches des doses mortelles. Or il y a lieu de spécifier que la mort qui fait suite à la pénétration de doses anesthésiques est tardive, secondaire en quelque sorte et est le fait très certainement, ainsi que nous l'avons déjà indiqué, de l'intervention d'un mécanisme différent de celui qui détermine la mort par action toxique immédiate. Ajoutons que les chiffres rapportés, correspondent à l'imprégnation du tissu nerveux, pour le moment précis où survient l'ensemble des phénomènes anesthésiques : si la survie de l'animal avait été autorisée, la fixation au niveau de ce tissu aurait continué et les chiffres trouvés pour une anesthésie profonde, précédant de peu le moment de la mort spontanée auraient sans doute été très proches de ceux relevés *post mortem*.

Ces recherches comportent une conclusion pratique importante. La paraldéhyde est une substance hypnotique possédant une zone maniable thérapeutique relativement large; si les quantités minima efficaces, fixées par le système nerveux sont aux environs de

20 mmg. 0/0, seule des quantités environ 5 fois plus élevées, soit 100 mmg. 0/0, sont susceptibles de déterminer des phénomènes graves. On voit donc qu'à cet égard, l'emploi de cette substance est relativement exempt de danger.

Les chiffres fournis par cette étude permettraient de supposer que la paralaldéhyde devrait être également une substance susceptible d'être utilisée au titre d'anesthésique générale. En effet si l'anesthésie est réalisée pour la fixation sur le système nerveux d'une quantité moyenne de moins de 100 mmg. 0/0 — la mort par paralysie bulbaire ne survient que pour une fixation environ deux fois plus élevée (moyenne 215 mmg. 0/0). La marge est donc relativement considérable entre la dose anesthésique efficace et la dose mortelle. Ce n'est point en effet en raison de ces faits, que la paralaldéhyde ne peut être utilisée comme anesthésique, mais parce que à doses élevées, elle crée des lésions et des troubles fonctionnels cellulaires qui déterminent une mort secondaire plus ou moins tardive.

RÉPARTITION DE LA PARALDÉHYDE ÉTHYLIQUE DANS LES TISSUS ET ORGANES A DIVERS MO- MENTS DE LA PÉRIODE D'ÉLIMINATION.

(Tableau n° XXX)

Dans les travaux qui précèdent, la répartition de la paralaldéhyde dans les tissus et organes a été étudiée en fonction de l'action toxique, de doses diverses, de voies de pénétration différentes : ingestions ou injections, en

TABLEAU XXX

Répartition à des temps plus ou moins éloignés après injection intraveineuse de paraldehyde éthylique.

(0 gr. 30 ou 0,00227 millimolécules-grammes par kilog d'animal).

Nom de l'animal	Paraldehyde par kilog d'animal	Temps écoulé entre le moment de l'injection et celui du sacrifice	OBSERVATIONS	Cerveau	Substance grise	Substance blanche	Bulbe	Cervelet	Moelle épinière	Graisse dorsale	Graisse péritéale	Graisse épiloïque	Foie	Poumon	Cœur	Rein
<i>Coucou</i>	0 gr. 30	60'	<i>Injection intravei- neuse, durée 20'. Sa- cifice 4 h. après l'in- jection. L'animal dort à ce moment d'un sommeil régulier as- sez profond.</i>	44,4	42,6	44,9	40,4	37,2	36,9	26,8	68,4	44,9	41,4	19,4	5,9	9,8
15 kg. 500	0mMg,00227			0,334	0,322	0,317	0,306	0,281	0,279	0,203	0,516	0,317	0,086	1,44	0,044	0,074
<i>Coquette</i>	0 gr. 30	2 h.	<i>Injection intravei- neuse, durée 20'. Sa- cifice 2 h. après l'in- jection. L'animal sa- gitte depuis 40' réveil commençant.</i>	36,9	30,1	44,3	34,8	30,3	29,9	30,3	69,1	38,2	12,1	10,4	5,2	6,4
16 kg. 400	0mMg,00227			0,279	0,228	0,312	0,240	0,230	0,228	0,151	0,523	0,289	0,091	0,076	0,039	0,047
<i>Moineau</i>	0 gr. 30	4 h.	<i>Injection intravei- neuse, durée 20'. Sa- cifice 4 h. après l'in- jection, l'animal est complètement ré- veillé depuis 1 h. 30.</i>	27,2	20,4	39,4	30,4	25,9	31,2	27,2	84,2	61,4	45,9	8,1	»	6,2
15 kg. 900	0mMg,00227			0,206	0,150	0,29	0,228	0,196	0,236	0,206	0,637	0,462	0,120	0,06	»	0,046
<i>Lisbeth</i>	0 gr. 30	6 h.	<i>Injection intravei- neuse, durée 20'. Sa- cifice 6 h. après l'in- jection, l'animal est réveillé depuis 3 h.</i>	20,4	9,4	33,8	48,4	17,4	22,4	20,4	94,4	77,2	48,4	4,8	»	6,4
14 kg. 800	0mMg,00227			0,150	0,069	0,25	0,11	0,129	0,16	0,150	0,76	0,58	0,13	0,036	»	0,047
<i>Romulus</i>	0 gr. 30	14 h	<i>Injection intravei- neuse, durée 20'. Sa- cifice 14 h. après l'in- jection, l'animal est réveillé depuis 10 h.</i>	8,4	Indo- sable	23,2	6,9	6,9	7,4	13,9	64,3	51,9	47,4	4,8	»	5,1
17 kg. 400	0mMg,00227			0,05	d°	0,17	0,053	0,043	0,056	0,10	0,48	0,39	0,129	0,036	»	0,03
<i>Cannibal</i>	0 gr. 30	24 h.	<i>Injection intravei- neuse, durée 20'. Sa- cifice 24 h. après l'in- jection. Animal nor- mal.</i>	traces	Indo- sable	4,4	Indo- sable	Indo- sable	3,9	21,2	44,1	44,2	47,4	3,5	»	4,3
15 kg. 800	0mMg,00227			d°	d°	0,031	d°	d°	0,029	0,160	0,314	0,107	0,130	0,026	»	0,032

NOTA. — Les chiffres en italique correspondent à des millimolécules-grammes, les chiffres en romain à des milligrammes.
Le nom de l'animal indique son sexe.

fonction de diverses modalités de l'action hypnotique ou de l'action anesthésique. Dans les recherches qu'il nous reste à exposer, nous nous sommes préoccupé de déterminer les variations que subit la répartition de la paral-déhyde au cours des heures qui suivent sa pénétration dans l'organisme. Parmi les travaux déjà nombreux qui ont été consacrés à l'étude de la répartition de médicaments ou de substances chimiques variées dans l'organisme, aucune expérimentation de cet ordre n'a été, à notre connaissance encore systématiquement poursuivie (1). Une telle étude cependant nous est apparue dès le début de nos recherches comme étant particulièrement importante à réaliser.

Lorsque la pénétration de la substance dans l'organisme est terminée et que sa fixation dans les divers organes est achevée, le sang jouant un rôle inverse de celui qu'il a rempli jusqu'à ce moment, se charge de la substance au niveau des divers organes et la transporte vers les émonctoires, poumons, reins ou autres glandes à sécrétions externes, chargées de l'éliminer. On en trouve la preuve dans le fait constaté par de nombreux auteurs (2) que durant le temps de la pénétration et de la répartition dans l'organisme, le sang artériel est chargé d'une plus grande quantité de la substance considérée que le sang veineux. Au contraire, durant la période d'élimination, cette proportion est plus grande dans le sang veineux que dans le sang artériel. Le sang

(1) Heger a fait des recherches sur les variations successives de la localisation de la morphine dans l'organisme, elles n'ont porté que sur les quantités de morphine contenues dans les organes viscéraux, les variations survenant au niveau des tissus nerveux n'ont point été envisagées.

(2) Tissot, *Journal de Physiologie et de Pathologie générales*, 1906, t. VIII, p. 417-426 et 442-453, Nicloux, *loc. cit.*

ayant apporté aux organes la substance étrangère, les en débarrasse à la période d'élimination. Cette décharge de la substance, des tissus vers le sang s'effectue-t-elle de façon identique pour tous les organes avec la même vitesse, la même importance ou le même rythme ?

Les recherches nécessaires pour répondre à ces questions se heurtent à des conditions expérimentales qui rendent les conclusions qu'elles comportent d'interprétation relative et difficile. Ces expériences ne peuvent être réalisées que sur des animaux différents; or, malgré l'ensemble des précautions prises pour que les conditions expérimentales soient aussi identiques que possible, il y a lieu d'être très prudent dans les conclusions à tirer de comparaisons entre les différents chiffres fournis par les dosages effectués sur les organes de ces divers animaux. Aussi ne tiendrons-nous compte que des faits appuyés sur un ensemble suffisant de résultats identiques ou de même sens.

Six chiens de poids à peu près identiques (poids minima 14 kg. 800, poids maxima 17 kg. 100) et se trouvant dans des états de nutrition comparables ont reçu par injection intraveineuse dans des conditions d'expérience aussi semblables que possible, une même quantité de paraldéhyde éthylique (0 gr. 30 par kilog d'animal), dans tous les cas le temps nécessaire à l'injection a été de 20'. Ces animaux ont été sacrifiés par piqure bulbaire à des intervalles de temps différents par rapport au moment marquant la fin de l'injection. La liste ci-dessous indique pour chaque animal le délai écoulé entre la fin de l'injection et le sacrifice :

Coucou :

1 heure;

<i>Coquette</i> :	2 heures;
<i>Moineau</i> :	4 heures;
<i>Lisbeth</i> :	6 heures;
<i>Romulus</i> :	14 heures;
<i>Cannibal</i> :	24 heures.

Ces délais ont donc varié de 1 heure à 24 heures (1); durant ces temps les animaux ont été laissés à jeun, sans boire, dans un local à température constante de 18°, jusqu'au moment du sacrifice (tableau n° XXX).

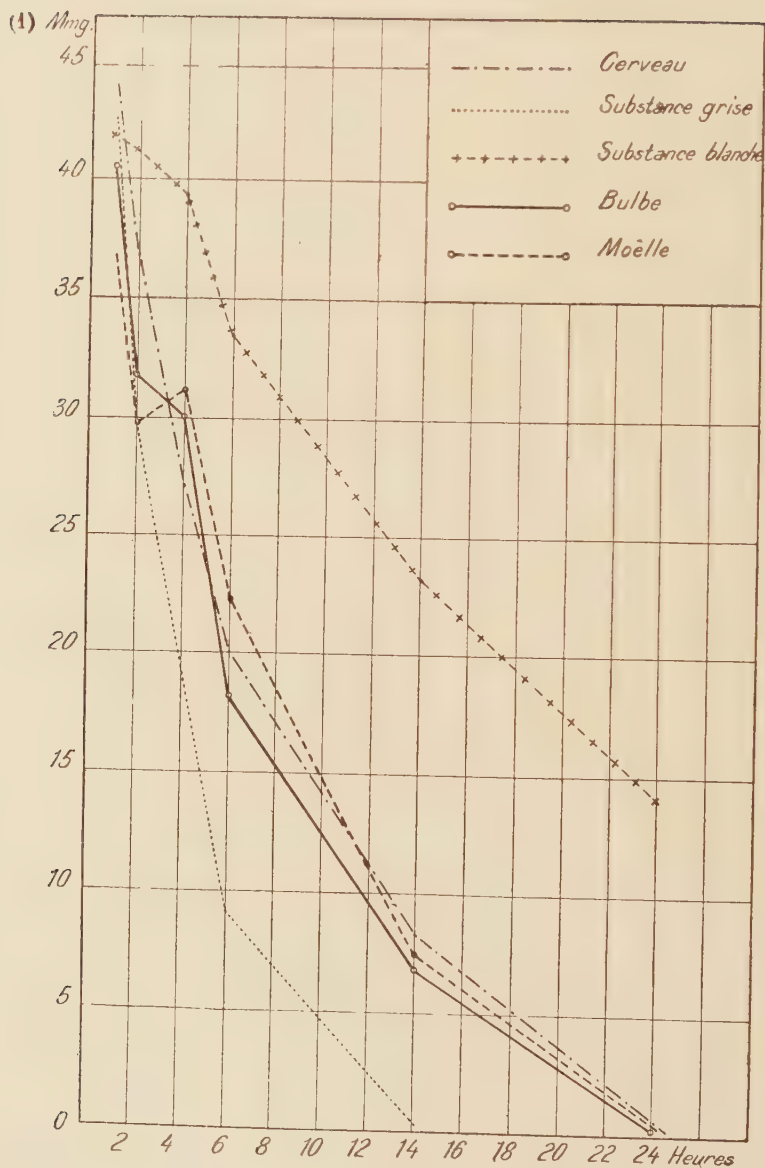
Nous considérerons en comparant entre elles les expériences effectuées, la fixation sur les diverses parties du système nerveux, la fixation sur certains territoires de réserves graisseuses, enfin la fixation sur l'ensemble des autres organes ou tissus.

Si on envisage comparativement les quantités de paraldéhyde restées dans les diverses parties du système nerveux à divers moments suivant l'injection, on note que la substance disparaît progressivement de toutes les régions mais qu'en fait, le rythme de l'élimination est très différent pour chacune d'elles.

Si on considère la substance grise de la corticalité cérébrale, on constate qu'en 3 heures la quantité de paraldéhyde y a diminué environ de plus de moitié. *Coucou* 1 heure après l'injection : 42 mmg. 6 0/0, *Moineau* 4 heures après l'injection : 20 mmg. 1 0/0. Dans les heures qui suivent, l'élimination est aussi active, ainsi que le montre la courbe du graphique n° XII.

(1) La comparaison peut également être faite avec les résultats rapportés au tableau n° XVI pour les chiens *Médor* et *Finette* ayant reçu la même dose, mais ayant été sacrifiés 20' seulement après l'injection. Les données fournies par cette comparaison des plus intéressante confirment celles fournies par la présente étude.

Graphique n° XII.



Graphique représentant la vitesse d'élimination de la paraldehyde éthylique des diverses parties du système nerveux durant les vingt-quatre heures qui suivent l'injection d'une dose de 0 gr 30 par kilogramme d'animal.

(1) Milligrammes de paraldehyde pour 100 gr. du tissu nerveux considéré.

Il résulte de ces faits que la substance grise cérébrale représente la partie du tissu nerveux qui élimine le plus rapidement les quantités de paraldéhyde qu'elle contient; si, six heures après l'injection le dosage de la paraldéhyde y est encore possible 14 heures après il ne l'est déjà plus. A cette élimination rapide constatée pour la substance grise, il y a lieu d'opposer l'élimination relativement lente qui s'opère au niveau de la substance blanche. Nous avons montré après d'autres expérimentateurs, l'affinité que ce tissu, en raison de sa constitution lipoïdique possédait pour les hypnoanesthésiques. Cette affinité se manifeste durant la période d'élimination par la difficulté avec laquelle la paraldéhyde abandonne cette partie du système nerveux. Le graphique n° XII montre en effet que durant un temps relativement prolongé, des quantités particulièrement importantes de paraldéhyde qui y sont dissoutes y restent encore retenues. C'est ainsi qu'après 24 heures, la proportion de paraldéhyde dans la substance blanche cérébrale est encore égale au $\frac{1}{3}$ de ce qu'elle était 1 heure après son introduction dans l'organisme. Nous retrouverons des faits de même ordre dans le cas de l'élimination de la paraldéhyde fixée sur les réserves graisseuses.

En ce qui concerne les autres parties du système nerveux, on remarque que le bulbe, qui, pendant la période d'apport de la substance hypnoanesthésique, en fixe rapidement une proportion souvent plus élevée que beaucoup d'autres parties du système nerveux, pendant la période d'élimination, cède de façon relativement assez rapide les quantités qu'il a retenues. Ces deux phénomènes inverses trouvent leur explication dans l'activité

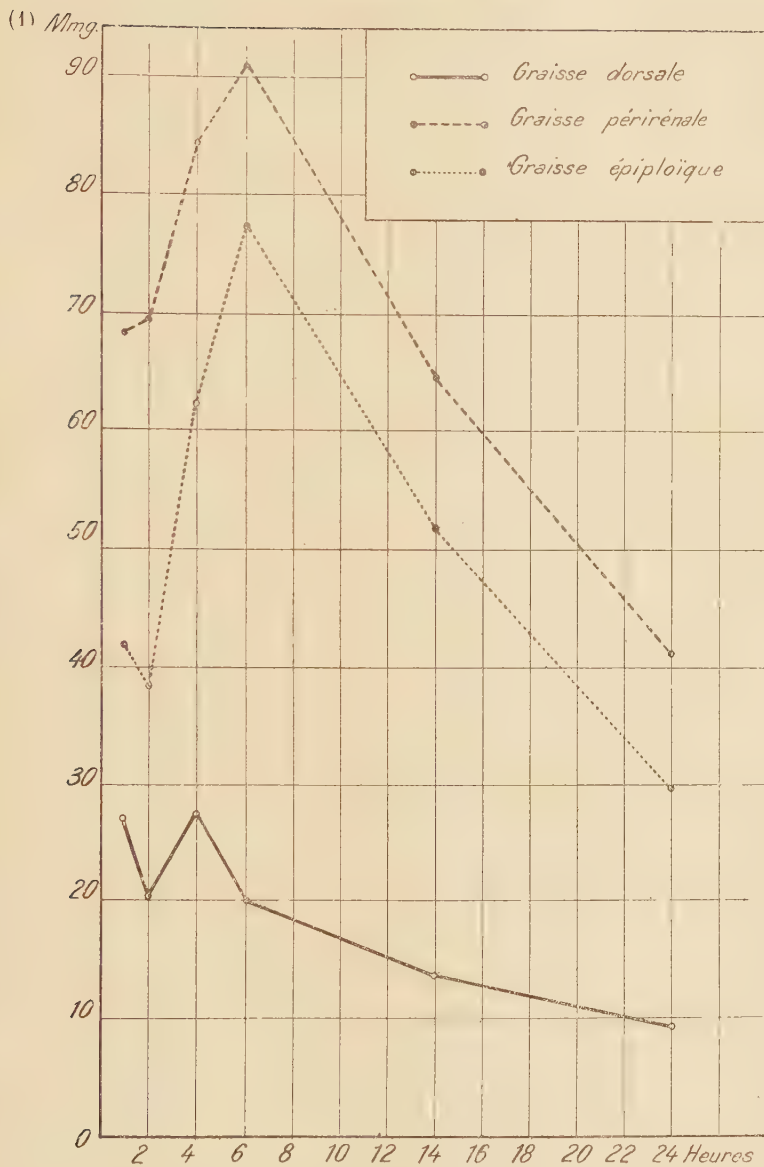
de la circulation au niveau de la région bulbaire, celle-ci étant assurée par un réseau vasculaire assez important. L'élimination de la paraldéhyde fixée par la moelle s'effectue suivant un rythme assez comparable à celui noté pour le bulbe.

L'étude de l'élimination de la paraldéhyde fixée par les diverses réserves graisseuses de l'organisme nous a conduit à des résultats particulièrement intéressants.

Nous prendrons comme termes de comparaison les dosages effectués pour chaque chien sur la graisse de la loge rénale. On a trouvé dans cette graisse chez le chien *Coucou* 1 heure après l'injection 68 mmg. 1 0/0 de paraldéhyde. Chez le chien *Coquette* sacrifié cependant 1 heure après le précédent, la proportion était presque identique (69 mmg. 1 0/0), mais chez l'animal sacrifié 4 heures après l'injection, on a observé ce fait remarquable que la quantité était plus abondante (84 mmg. 2 0/0). On aurait pu penser qu'il s'agissait là d'une particularité expérimentale sans signification spéciale. Mais on a observé à nouveau que chez un chien sacrifié plus tardivement encore *Lisbeth* (sacrifice 6 h. après l'injection), la proportion trouvée était encore plus élevée (91 mmg. 4 0/0). Par contre, chez les animaux sacrifiés après des délais plus longs, *Romulus* 14 heures, *Cannibal* 24 heures, les proportions de paraldéhyde étaient nettement décroissantes. On trouvera dans le graphique n° XIII les courbes représentatives de ces phénomènes.

Cette expérimentation est, nous l'avons dit, entachée d'une cause d'erreur évidemment importante, la comparaison étant effectuée entre des résultats obtenus chez

Graphique n° XIII.



Graphique représentant l'augmentation des quantités de paraldéhyde fixées par les diverses réserves graisseuses de l'organisme durant la période d'élimination.

(1) Milligrammes de paraldéhyde pour 100 gr. de tissu adipeux.

des animaux différents, chez lesquels la fixation de paraldéhyde ne saurait avoir été entièrement comparable. Cependant le nombre d'animaux sacrifiés et surtout le fait que dans ces séries d'expériences tous les résultats obtenus ont été de même sens, légitimement, croyons-nous, les conclusions qu'on en peut tirer.

Il résulte des faits rapportés que durant environ les six premières heures qui ont suivi l'injection, la quantité de paraldéhyde a augmenté dans la graisse périrénale. Cette particularité est intéressante car dans aucun autre tissu on n'a constaté de fait analogue; en général, pour tous les tissus ou organes, la fixation est maximale dans les 30 ou 40 premières minutes qui suivent une injection et ensuite la proportion de substance fixée est en voie de diminution.

Il y a encore lieu de remarquer, ainsi que le montrent les courbes du graphique n° XII qu'il semble que cette fixation prolongée de la paraldéhyde sur la graisse a été moins active entre la première et la deuxième heure après l'injection que dans les heures qui ont suivi (courbes semblables à cet égard pour les graisses périrénales et épiploïques).

Il résulterait donc des faits qui précèdent que le tissu adipeux serait, encore plusieurs heures après l'injection, dans une phase de fixation et d'augmentation de son taux de paraldéhyde alors qu'au contraire, tous les autres organes sont déjà depuis un temps relativement long en période active d'élimination.

Cette constatation présente un intérêt tout particulier car elle permet, semble-t-il, de fournir une explication du phénomène paradoxal suivant.

Si on introduit lentement dans l'organisme une substance douée d'un pouvoir hypnoanesthésique, il survient un moment où l'action hypnotique se manifeste, l'animal dort. Si on cesse l'apport, le réveil survient rapidement. On admet généralement que les centres nerveux se sont très vite libérés de la substance active qui les imprégnait et que cette élimination a été assurée par le jeu de la ventilation pulmonaire. Dans le cas particulier de l'introduction de l'aldéhyde ou de la paralaldéhyde par voie d'injection intraveineuse lente et continue, on constate de même, que dès que l'apport cesse, l'action hypnotique tend à disparaître assez vite (1), mais nos recherches sur la grandeur et le rythme de l'élimination pulmonaire de ces substances nous ont montré que si le poumon leur servait évidemment d'émonctoire il ne s'en éliminait par cette voie que de petites quantités, en tous cas, les quantités qui s'éliminent entre le moment où existe le sommeil et celui où il tend à cesser sont évidemment insuffisantes pour expliquer une désimprégnation du tissu nerveux susceptible de déterminer des modifications aussi importantes. Il ne saurait être nié que la cessation du sommeil ne soit la conséquence d'une diminution de la quantité de substance active au niveau des organes nerveux centraux, nos expériences et dosages confirment à cet égard la connaissance maintenant banale que nous avons de ce fait. Mais ce qui apparaît comme moins certain c'est que cette diminution de la substance active au niveau

(1) Pour la paralaldéhyde ce phénomène ne se constate qu'au début de l'injection, à la toute première phase de l'action hypnotique, au contraire pour l'aldéhyde il se constate pendant presque toute la période d'hypnoanesthésie.

des centres soit dans tous les cas, le fait d'une élimination pulmonaire concomitante. Nous croyons que, lorsque la désintoxication des centres survient — et celle-ci avons-nous montré pour la paraldéhyde est au maximum d'une part pour les régions les plus vascularisées et d'autre part pour celles les moins riches en lipoïdes — il se trouve à ce moment remis en circulation des quantités de substance active dont une part subit sans aucun doute l'élimination pulmonaire, mais dont une autre part est à nouveau fixée par les organes les plus particulièrement riches en matières grasses ou en lipoïdes. Ceci expliquerait les augmentations de paraldéhyde que comparativement nous avons observées pour certaines réserves adipeuses : chiens *Moineau* et *Lisbeth*.

On trouve confirmation de ce qui précède, en dehors des faits expérimentaux positifs que nous avons rapportés, dans les deux constatations suivantes :

Le sang durant tout le temps de l'élimination contient des proportions appréciables de paraldéhyde, ce fait explique que la fixation de cette substance au niveau des tissus qui ont pour elle une affinité particulière, puisse durant un temps encore se poursuivre; d'autre part, une preuve que l'augmentation des proportions de paraldéhyde dans les réserves grasses durant la période d'élimination est bien le fait des quantités libérées par les autres organes et remises en circulation dans le sang, c'est que les territoires de réserves graisseuses qui ne possèdent qu'une faible irrigation sanguine ne voient point augmenter durant ce temps la proportion de paraldéhyde qu'ils contiennent (Tableau n° XXX et graphique n° XII (Graisse de la région dorsale)).

Il résulte des recherches qui précèdent que l'élimination d'une substance comme la paraldéhyde ne s'effectue point pour les divers organes d'une façon univoque et toujours identique.

Lorsque la phase d'élimination commence, celle-ci s'effectue pour chaque organe d'autant plus vite et d'autant plus complètement : 1° que les phénomènes circulatoires y sont plus actifs; 2° que l'affinité de la substance pour l'organe est moins grande; cette affinité étant fonction pour les substances à coefficient de partage très élevé de la plus ou moins grande quantité de substances grasses ou de lipoïdes qui y sont contenues. Pour une substance peu soluble dans l'eau et relativement très soluble dans les graisses comme la paraldéhyde, son élimination des tissus contenant beaucoup de lipoïdes est relativement très lente; c'est ce que confirment les dosages effectués sur la substance blanche et sur les graisses. Au contraire, les organes peu riches en lipoïdes cèdent très rapidement et très facilement la paraldéhyde qu'ils contiennent ainsi que par exemple on le constate pour la substance grise cérébrale; si chaque organe manifeste, du fait de sa constitution chimique, au moment de la pénétration de la substance, une modalité de fixation qui lui est propre, il en est de même au moment de l'élimination. Si des conditions d'ordre circulatoire, ont pour un organe particulier favorisé la fixation, elles favorisent inversement de même l'élimination, mais il n'en est point ainsi des facteurs liés à la constitution chimique propre de l'organe. Ici les conditions qui ont favorisé la fixation, en particulier la proportion élevée des éléments lipoïdiques, entravent au même degré

l'élimination; l'exemple fournit à cet égard par la substance blanche est tout à fait probant.

A ces conditions qui règlent les facultés d'élimination de chaque organe, il y a lieu d'ajouter comme facteur susceptible de faire varier à tout instant les modalités de la répartition de la substance entre les divers organes, le fait déjà indiqué que certaines quantités de paral-déhyde libérées de façon précoce par certains éléments peuvent être fixées à nouveau par certains autres tissus. Il résulte de tout cet ensemble de faits que la répartition durant toute la période d'élimination subit des remaniements incessants et que l'élimination elle-même s'effectue par le jeu d'un mécanisme particulièrement complexe.

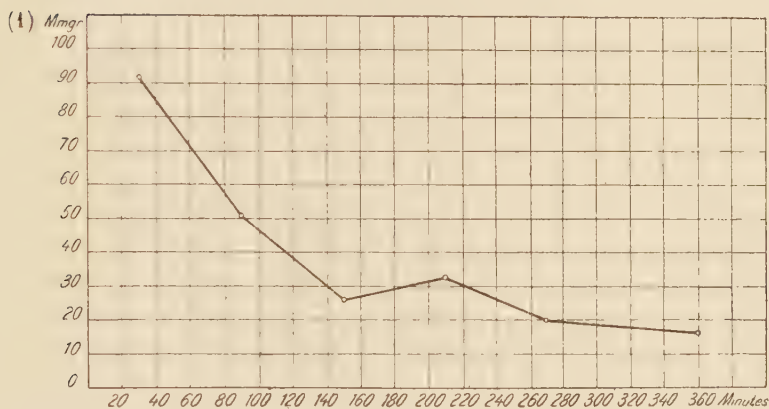
ÉLIMINATION DE LA PARALDÉHYDE ÉTHYLIQUE.

I. — Elimination du milieu sanguin après injection intraveineuse.

Nous avons à l'occasion d'expériences effectuées sur les mêmes animaux étudié concurremment le rythme de l'élimination de la paraldéhyde du milieu sanguin et celui de l'élimination pulmonaire. On trouvera dans les tableaux n^{os} XXXI et XXXII les chiffres se rapportant à ces diverses recherches.

Au moment où l'injection d'une certaine quantité de

Graphique n^o XIV.



Courbe de l'élimination de la paraldéhyde du sang artériel dans les heures qui suivent l'injection intraveineuse d'une dose de 0 gr. 40 de paraldéhyde par kilog d'animal.

(1) Milligrammes de paraldéhyde pour 100 gr. de sang.

paraldéhyde est terminée la proportion de cette substance dans le sang est directement proportionnelle à la quantité injectée et elle est relativement élevée. Pour

une dose forte de 1 gramme par kilog, chien *Vivax*, elle atteint 182 mmg. 1 0/0 de sang, mais dans les instants qui suivent, très rapidement la proportion diminue, et 2 heures après elle n'est plus que de 73 mmg. 09 0/0, soit près de 3 fois moindre. Dans les heures qui suivent la diminution se poursuit, mais suivant un rythme beaucoup moins rapide. C'est ainsi qu'entre les quatrième et cinquième heures, on ne trouve plus pour 100 gr. de sang qu'environ 40 à 50 mmg. de paraldéhyde.

Les mêmes phénomènes ont été observés chez les autres animaux mis en expérience — *Fox*, *Finette*, *Hector* — tableaux n^{os} XXXI à XXXIV); on en trouvera la preuve dans la courbe d'élimination qui a été construite pour le chien *Fox*, animal ayant reçu une injection de 0 gr. 40 de paraldéhyde par kilog.

Cette diminution rapide de la paraldéhyde du milieu sanguin est pour la plus grande part, plus de 90 0/0, directement liée à sa fixation par les divers tissus de l'organisme. Elle ne relève que pour une quantité minime, ainsi que nous le prouverons dans les chapitres ultérieurs de phénomènes d'élimination en dehors de l'organisme. En effet l'élimination pulmonaire est relativement peu importante; au maximum en 5 ou 6 heures, 10 0/0 de la dose injectée, et l'élimination urinaire est dans ce cas relativement nulle, l'anurie accompagnant le plus généralement les premiers effets physiologiques de la substance.

TABLEAU N° XXXI.

Hector. — 20 kilogs. Injection intraveineuse de 5 grammes de paraldéhyde éthylique en solution dans 60^{cc} de sérum physiologique. Dose 0 gr. 25, 0,^m *Mmgr*,0018 par kilog d'animal. Durée de l'injection 20'.

Ivresse puis légère hébétude sans sommeil manifeste.

L'air expiré est recueilli; la paraldéhyde exhalée y est dosée: à des intervalles de temps réguliers, la paraldéhyde est dosée dans le sang artériel (artère fémorale).

L'expérience est poursuivie durant 1 h. 52'. A ce moment l'animal est sacrifié. On constate qu'il n'y a eu depuis le début de l'expérience aucune sécrétion d'urine.

Moments des dosages dans l'air expiré et dans le sang par rapport au moment du début de l'injection	Observations	Paraldehyde contenue dans l'air expiré en milligrammes et millimolécule grammes.	Paraldehyde contenue dans 10 gr. de sang artériel en milligrammes et millimolécule-grammes.
0 h. 0'	Début de l'injection intraveineuse de 5 grammes 0 ^m <i>Mmgr</i> ,037 de paraldehyde.		
0 h. 20'	Fin de l'injection.		
0 h. 26'	1 ^{er} prélèvement de sang Volume 5 ^{cc} 9.		80,0 0,960
0 h. 48'	2 ^e prélèvement de sang volume = 8 ^{cc} .		49,21 0,372
0 h. 48'	Changement des barboteurs. Quantité de paraldehyde exhalée en 48'.	7,02 0,053	
1 h.	3 ^e prélèvement de sang volume = 9 ^{cc} .		35,0 0,26
1 h. 2'	Changement des barboteurs. Quantité de paraldehyde exhalée en 14'.	Indosable	
1 h. 30'	4 ^e prélèvement de sang volume = 7 ^{cc} 4.		24,05 0,18
1 h. 37'	Changement des barboteurs. Quantité de paraldehyde exhalée en 35'.	3,4 0,025	
1 h. 52'	5 ^e prélèvement de sang volume = 16 ^{cc} 9.		16,22 0,12
1 h. 52'	Changement des barboteurs. Quantité de paraldehyde exhalée en 15'.	Indosable	
Exhalation totale de paraldehyde en 1 h. 52'.		10,42 0,78	

NOTA. — Les chiffres en italique correspondent à des millimolécules-grammes, les chiffres en romain à des milligrammes.
Le nom de l'animal indique son sexe.

TABLEAU N° XXXII.

Finelle. — 9 kilogs 850. Injection intraveineuse de 3 grammes de paraldéhyde éthylique, en solution dans 35^{cc} de sérum physiologique. Dose 0 gr. 30, 0^mMg 0022 par kilog d'animal. Durée de l'injection 15'.

Somnolence sans somnolence caractérisé.

Technique expérimentale, identique à celle des expériences précédentes (Chien *Fox*).

La vessie est trouvée vide à la fin de l'expérience.

Moments des dosages dans l'air expiré et dans le sang par rapport au moment du début de l'injection.	Observations	Paraldéhyde contenue dans l'air expiré en milligrammes et millimolécules-grammes.	Paraldéhyde contenue dans 100 gr. de sang artériel en milligrammes et millimolécules-grammes.
0 h. 0'	Début de l'injection intraveineuse de 3 grammes 0 ^m Mg,022 de paraldéhyde.		
0 h. 15'	Fin de l'injection.		
0 h. 30'	1 ^{er} prélèvement de sang — volume = 12 ^{cc} .		31,5 0,238
1 h. 30'	2 ^e prélèvement de sang — volume = 23 ^{cc} .		30,13 0,228
1 h. 30'	Changement des barboteurs.		
	Quantité de paraldéhyde exhalée depuis le début de l'injection; soit durant 1 h. 30'.	56,79 0,43	
1 h. 45'	3 ^e prélèvement de sang — volume = 31 ^{cc} .		28,63 0,216
1 h. 45'	Arrêt du barbotage.		
	Quantité de paraldéhyde exhalée depuis le précédent changement des barboteurs.	7,23 0,054	
1 h. 45'	Sacrifice de l'animal.		
Exhalation totale de paraldéhyde en 1 h. 45'.		64,02 0,484	

NOTA. — Les chiffres en italique correspondent à des millimolécules-grammes, les chiffres en romain à des milligrammes.
Le nom de l'animal indique son sexe.

TABLEAU N° XXXIII.

Not. — 10 kilogs. Injection intraveineuse de 4 grammes de paraldéhyde éthylique en solution dans 60^{cc} de sérum physiologique. Dose 0 gr. 40, 0^mMg,003 par kilog d'animal. Durée de l'injection 20'. Sommeil régulier, tranquille.

Technique expérimentale identique à celle décrite pour le chien *Hector*.

Moments des dosages dans l'air expiré et dans le sang, par rapport au moment du début de l'injection.	Observations	Paraldéhyde contenue dans l'air expiré en milligrammes et millimolécule-grammes.	Paraldéhyde contenue dans 100 gr. de sang artériel en milligrammes et millimolécule-grammes.
0 h. 0'	Début de l'injection intraveineuse, 4 grammes, 0 ^m Mg,03 de paraldéhyde.		
0 h. 20'	Fin de l'injection.		
0 h. 30'	1 ^{er} prélèvement de sang — volume = 44 ^{cc} 9.		92,6 0,70
1 h. 30'	2 ^e prélèvement de sang — volume = 42 ^{cc} 2.		51,4 0,38
2 h.	Changement des barboteurs. Quantité de paraldéhyde exhalée en 2 heures.	306,03 2,31	
2 h. 30'	3 ^e prélèvement de sang — volume = 22 ^{cc} 6.		27,59 0,20
3 h. 30'	Changement des barboteurs. Quantité de paraldéhyde exhalée en 1 h. 30'.	56,15 0,42	
3 h. 30'	4 ^e prélèvement de sang — volume = 21 ^{cc} .		33,74 0,25
4 h. 30'	5 ^e prélèvement de sang — volume = 23 ^{cc} .		20,5 0,15
5 h.	Changement des barboteurs. Quantité de paraldéhyde exhalée en 1 h. 30'.	40,82 0,30	
6 h.	6 ^e prélèvement de sang — volume = 31 ^{cc} 3.		16,41 4,75
6 h. 10'	Changement des barboteurs. Quantité de paraldéhyde exhalée en 1 h. 10'.	24,32 0,18	
6 h. 10'	Sacrifice de l'animal. On trouve dans la vessie 62 ^{cc} d'urine dans lesquels la paraldéhyde est dosée. Élimination rénale de paraldéhyde durant le temps de l'expérience = 22 ^{mm} g 6, — 0 ^m Mg,17		
Exhalation totale de paraldéhyde en		427,34	
6 h. 10'.		3,23	

NOTA. — Les chiffres en italique correspondent à des millimolécules-grammes, les chiffres en romain à des milligrammes.
Le nom de l'animal indique son sexe.

TABLEAU N° XXXIV.

Viv. r. — 12 kilogs 800. Injection intraveineuse de 12 gr. 80 de paraldéhyde éthylique en solution dans 140^{cc} de sérum physiologique. Dose 1 gramme. 0^mMg,007 par kilog d'animal. Durée de l'injection 40'.

Ivresse, sommeil profond presque comateux.

Technique expérimentale identique à celle des expériences précédentes.

La vessie est à l'autopsie trouvée vide.

Moments des dosages dans l'air expiré et dans le sang par rapport au moment du début de l'injection	Observations	Paraldéhyde contenu dans l'air expiré en milligrammes et millimolécules-grammes.	Paraldéhyde contenu dans 100 gr. de sang artériel en milligrammes et millimolécules-grammes.
0 h. 0'	Début de l'injection intraveineuse de 12 gr. 80, 0 ^m Mg,097 de paraldéhyde.		
0 h. 40'	Fin de l'injection.		
0 h. 50'	1 ^{er} prélèvement de sang — volume = 9 ^{cc} 8.		182,1
1 h. 0'	Changement des barboteurs. Quantité de paraldéhyde exhalée en 1 heure.	627,09 4,75	1,38
2 h. 0'	2 ^e prélèvement de sang — volume = 13 ^{cc} 8. Changement des barboteurs. Quantité de paraldéhyde exhalée en 1 heure.	198,22 1,50	73,09 0,55
3 h. 0'	3 ^e prélèvement de sang — volume = 20 ^{cc} 1.		67,20
3 h. 0'	Changement des barboteurs. Quantité de paraldehyde exhalée en 1 heure.	84,8 0,62	0,50
4 h. 0'	4 ^e prélèvement de sang — volume = 16 ^{cc} 9.		51,09
4 h. 0'	Changement des barboteurs. Quantité de paraldehyde exhalée en 1 heure.	68,69 0,52	0,38
5 h. 0'	5 ^e prélèvement de sang — volume = 33 ^{cc} 8. Changement des barboteurs. Quantité de paraldehyde exhalée en 1 heure.	57,17 0,43	44,09 0,23
5 h. 5'	Sacrifice de l'animal.		
Exhalation totale de paraldehyde en 5 heures.		1,03545 7,84	

NOTA. — Les chiffres en italique correspondent à des millimolécules-grammes, les chiffres en romain à des milligrammes.

Le nom de l'animal indique son sexe.

II. — Elimination pulmonaire de la paraldéhyde éthylique.

Cette étude a été poursuivie en utilisant le dispositif que nous avons précédemment décrit (Elimination pulmonaire de l'aldéhyde éthylique), et en se conformant strictement aux mêmes conditions expérimentales. Nous rapportons par le détail, quatre expériences concernant l'injection intraveineuse de quantités différentes de paraldéhyde et ayant fourni des résultats particulièrement intéressants (Tableaux n^{os} XXXI à XXXIV).

Les doses injectées ont été respectivement de 0 gr. 25, 0 gr. 30, 0 gr. 40 et enfin une dose beaucoup plus élevée de 1 gr. par kilog d'animal.

On trouvera dans les protocoles d'expériences tout le détail des résultats, nous n'envisagerons donc que les conclusions qu'ils comportent.

L'élimination pulmonaire ne s'effectue pas suivant un rythme uniforme pour les divers animaux. En effet, de nombreux facteurs interviennent pour la modifier, parmi les plus importants, il y a lieu de retenir toutes les modifications apportées au rythme de la respiration et aux variations de son amplitude.

L'élimination de la paraldéhyde par la voie pulmonaire est dans son ensemble, relativement aux doses injectées, peu considérable : c'est ainsi que le chien *Vivax* ayant reçu 12 gr. 80 de paraldéhyde n'en a éliminé par cette voie en 5 heures que 1 gr. 035, soit 8,08 0/0.

Pour les injections de doses faibles — 0 gr. 25 et au-dessous, par kilog — l'élimination pulmonaire est relativement très minime. Le chien *Hector* (injection de

0 gr. 25 par kilog) n'a éliminé par cette voie en près de 2 heures que 10 mmg. 42 de paralaldéhyde.

Pour une dose à peine plus importante, *Finette* 0 gr. 30 par kilog, l'élimination est dans le même temps notablement plus élevée 64 mmg. 02. Cette comparaison est intéressante car elle montre que si l'importance de l'élimination pulmonaire est évidemment liée à la grandeur de la dose injectée, elle n'est toutefois pas en raison directe de celle-ci. Relativement l'élimination est plus élevée pour les fortes doses que pour les doses moyennes ou faibles. Il semblerait que les faibles doses sont toutes entièrement fixées par l'organisme, une faible proportion restant libre pour être éliminée par la voie pulmonaire.

L'élimination est maxima durant les minutes ou l'heure qui suivent l'injection, elle baisse progressivement d'intensité, finissant par s'établir à un rythme qui reste sensiblement de même valeur pendant un temps relativement très long, vraisemblablement d'une durée de plusieurs jours.

Les résultats que nous venons de rapporter comportent des conclusions d'ordre général qui mériteraient d'être vérifiées et confirmées. Il résulte en effet des recherches effectuées sur l'élimination pulmonaire de l'aldéhyde éthylique et de la paralaldéhyde que ces deux substances ne subissent par cette voie qu'une élimination relativement très minime. Or, cependant la première est des plus volatiles et sa tension de vapeur est relativement élevée, facteurs qui devraient favoriser grandement son exode au niveau de l'épithélium alvéolaire : ainsi que nous l'avons dit précédemment, d'autres

facteurs doivent intervenir pour conditionner cette élimination et parmi ceux-ci il y a lieu de mettre en toute première ligne la solubilité de la substance dans les milieux aqueux, puis, à titre secondaire sans doute, la solubilité dans les graisses et les lipoïdes. L'élimination pulmonaire doit vraisemblablement être maxima pour une substance très volatile, insoluble dans l'eau et peu soluble dans les lipoïdes ; elle doit au contraire être minima pour une substance peu volatile, relativement assez soluble dans les milieux aqueux. Des recherches systématiques portant sur des substances différentes, à solubilités variées seraient à cet égard des plus intéressantes et permettraient de confirmer les conclusions encore incomplètes fournies par nos propres recherches.

III. — Elimination urinaire.

L'étude de l'élimination urinaire ne présente qu'un intérêt relatif. Elle n'obéit en effet à aucun rythme précis étant, ainsi que nous avons pu nous en rendre compte, pour une part importante, en fonction directe du débit urinaire journalier, débit essentiellement variable chez le chien (tableau n° XXXV). Cette étude nous a toutefois permis de poser deux conclusions intéressantes pour le sujet qui nous occupe.

L'injection intraveineuse de paralaldéhyde à la dose de 0 gr. 50 par kilog n'est le plus souvent suivie durant la période d'action hypnotique d'aucune émission d'urines. Au réveil, quelquefois seulement le lendemain, l'animal urine abondamment. Cette polyurie s'accompagne d'une élimination relativement importante de paral-

déhyde. Cette élimination atteint 250 à 350 mmg. les premières 24 heures. Le lendemain l'élimination est généralement plus importante, la polyurie étant plus accusée, 500 à 800 mmg. Dans les jours qui suivent, l'élimination diminue progressivement, quoique pendant un temps elle se maintienne généralement à une moyenne journalière de 100 à 75 mmg. Fait intéressant l'élimination urinaire se prolonge ainsi durant un temps relativement très long pouvant dépasser 10 à 15 jours, ainsi qu'on le remarque à l'examen du tableau n° XXXV. Pendant ce temps l'animal a éliminé environ 50 0/0 (52, 96 0/0) de la dose injectée.

TABLEAU N° XXXV.

Férox. — 8 kil. 200. Injection intraveineuse de 0 gr. 50 de paraldéhyde éthylique par kilog.

L'animal reçoit dans les jours qui suivent une nourriture et une ration d'eau identiques chaque jour.

Les urines sont recueillies toutes les 24 heures. Un dispositif spécial empêche leur évaporation durant la récolte.

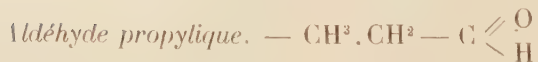
Periodes de 24 H. suivant le moment de l'injection	Volume des urines	Paraldéhyde éliminée en milligrammes
0. Injection.		
1 ^{re} 24 heures.	0	0
2 ^e	243 ^{cc}	326,92
3 ^e	943	869,39
4 ^e	620	398,99
5 ^e	530	174,80
6 ^e	500	102,65
7 ^e	580	69,60
8 ^e	690	104,19
9 ^e	420	63,10
10 ^e	280	19,20
11 ^e	570	13,22
12 ^e	290	9,00
13 ^e	560	6,20
14 ^e	500	4,28
15 ^e	600	4,13
16 ^e	610	4,00
17 ^e	400	2,02
18 ^e	400	indosable
Paraldéhyde totale éliminée en 17 jours.		2174,69

ÉTUDE COMPARATIVE DE L'ACTION HYPNOTIQUE DE DIVERSES ALDÉHYDES ACYCLIQUES OU CYCLIQUES INFÉRIEURES ET DE QUELQUES-UNS DE LEURS DÉRIVÉS

Le pouvoir hypnotique constitue la dominante de l'action physiologique des aldéhydes acycliques inférieures et de quelques-uns de leurs dérivés. Nous nous sommes proposé d'apprécier les valeurs respectives de ce pouvoir pour certaines de ces substances.

Ces recherches comparatives sont de réalisation difficile, chacun de ces corps possédant des propriétés physiques différentes qui, en dehors de toute variation du pouvoir hypnotique inhérent à la constitution même de la molécule, font varier sa valeur. C'est ainsi que dans la série des aldéhydes toute addition d'un groupe CH^3 diminue d'autant la solubilité dans l'eau, or, cette solubilité est une condition nécessaire, absolue de la répartition de la substance dans l'organisme et de son arrivée jusqu'aux cellules sensibles. En raison de ces faits nous serons bref quant à l'exposé de ces recherches.

I. Aldéhydes acycliques.



Cette substance possède un pouvoir hypnotique et anesthésique par voie d'inhalation pulmonaire. Son action suffocante est très marquée. Elle provoque facilement une syncope respiratoire mortelle.

Comme pour l'aldéhyde éthylique; l'action hypnotique est indissociable de l'action anesthésique. Ces actions se manifestent pour des doses relativement dangereuses (Graphique n° XV).

Injection intrapéritonéale.

Cobaye.	0 gr. 25	par kilog.	Pas d'action hypnotique, survie.
	0 gr. 40	— —	Action hypnotique et anesthésique, survie.
	0 gr. 60	— —	Action hypnotique; mort en 24 heures.
	1 gr.	— —	Mort en 12 heures.

Injection intraveineuse.

Chien.	0 gr. 45	par kilog.	Dose hypnoanesthésique.
	1 gr.	— —	Dose toxique.



Son action physiologique est comparable à celles des aldéhydes propylique et éthylique. Il en est de même de son pouvoir hypnoanesthésique. Les actions sur la respiration et la pression artérielle sont identiques à celles observées pour l'aldéhyde éthylique, même pour l'injection de faibles doses on note une action d'arrêt sur la respiration très marquée, une action vasoconstrictrice puissante et rapide, déterminant une élévation relativement considérable de la pression artérielle quelquefois précédée d'une chute initiale transitoire. Le Graphique n° XVI et l'expérience à laquelle il correspond sont à cet égard des plus démonstratifs.

Graphique n° XVI. — Réduction 1/2.



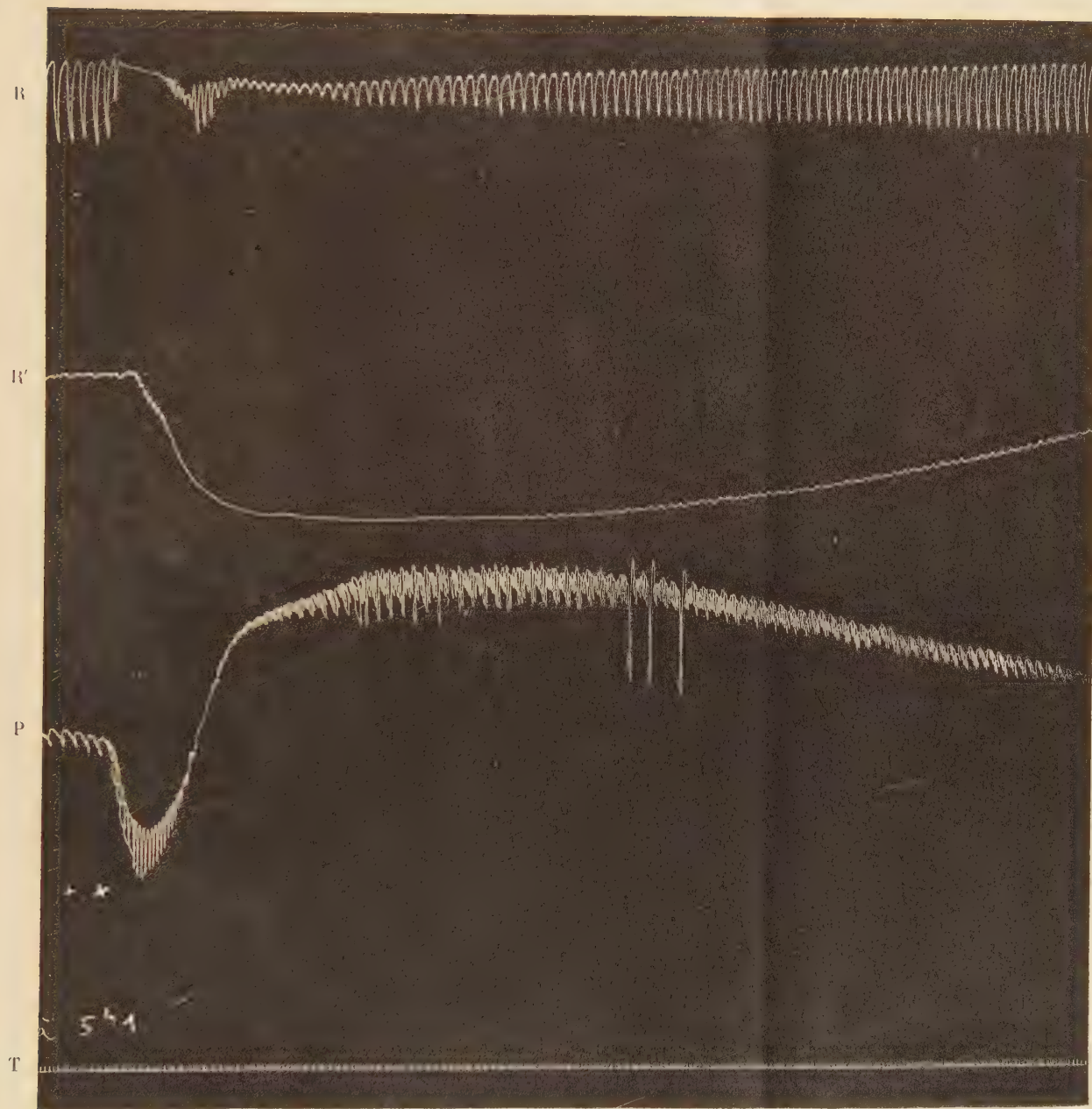
Chienne Jacqueline, 15 kg. 300. — Injection intraveineuse d'aldéhyde propionique
 0 gr. 20 par kg. Pneumographe de Marey.

R = Respiration.

P = Pression carotidienne.

T = ligne des temps en secondes, indiquant le zéro du manomètre.

Graphique n° XVII.



Chien *Fédor*, 18 kg. 800. — Injection intraveineuse d'aldéhyde butylique (0 gr. 22 par kilogram).

R = Respiration.

R' = Rein.

P = Pression carotidienne.

T = Ligne des temps indiquant le zéro du manomètre.

Injection intrapéritonéale

Cobaye.	0 gr. 40 par kilog.	Dose hypnoanesthésique.
	0 gr. 75 — —	Dose toxique.
Souris.	moins sensible que le cobaye.	
	0 gr. 45 par kilog.	Dose hypnotique.
	1 gr. 10 — —	Dose toxique.

Injection intraveineuse

Chien.	0 gr. 45 par kilog.	Dose hypnotique.
	1 gr. 70 — —	Dose toxique.

Aldéhyde valérique normale.



Cette aldéhyde manifeste son action physiologique beaucoup plus lentement que les précédentes, phénomène dû à sa moindre solubilité dans l'eau et à son point d'ébullition plus élevé. Ces caractères physiques ne lui permettent d'exercer son pouvoir hypnotique qu'à doses relativement élevées, sa toxicité est diminuée par rapport aux aldéhydes inférieures. Nous n'avons fait de déterminations que pour le cobaye.

Injection intrapéritonéale

Cobaye.	0 gr. 90 par kilog.	Symptômes nuls.
	2 gr. — —	Action hypnoanesthésique peu manifeste.
	2 gr. 50 — —	Mort en 24 heures.

Le tableau ci-dessous montre que le pouvoir hypnoanesthésique des aldéhydes éthyliques inférieures (1) est

(1) Nous avons exclu de cette étude le méthanal; son action extrêmement suffocante et irritante rendant les expérimentations particulièrement douloureuses pour les animaux.

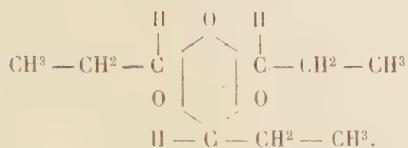
d'autant moins marqué que l'aldéhyde considérée est plus élevée dans la série, c'est ainsi que ce pouvoir est maxima pour l'aldéhyde éthylique et minima pour l'aldéhyde valérique. Il importe de remarquer que les coefficients de solubilité dans l'eau de ces substances suivent une marche parallèle au pouvoir hypnoanesthésique. L'aldéhyde éthylique étant soluble en toutes proportions, l'aldéhyde valérique presque insoluble. Ce fait constitue une exception à la règle formulée par Ch. Richet, du point de vue des actions toxiques et étendue par les pharmacologues aux actions hypnotiques et qui veut qu'une substance soit d'autant plus anesthésique que sa solubilité dans l'eau est moindre. Mais à cet égard il y a lieu de rappeler ce que nous avons précédemment rapporté : la difficulté expérimentale qu'il y a pour ces substances à dissocier d'une façon rigoureuse, les limites de l'action hypnotique vraie d'avec celle de l'action toxique, fait qui n'est point sans influencer sur l'exactitude de la détermination des doses d'action hypnotique.

TABLEAU XXXVI

Doses hypnotiques des aldéhydes acycliques inférieures.

Aldéhydes	Doses hypnotiques p. 1000	
	Cobayes. Injection intrapéritonéale	Chiens Injection intraveineuse
Aldéhyde éthylique	0,90	0,40
Aldéhyde propylique	0,92	0,68
Aldéhyde butylique	0,98	1,051
Aldéhyde valérique	2 gr.	»

II. — Parapropanal.



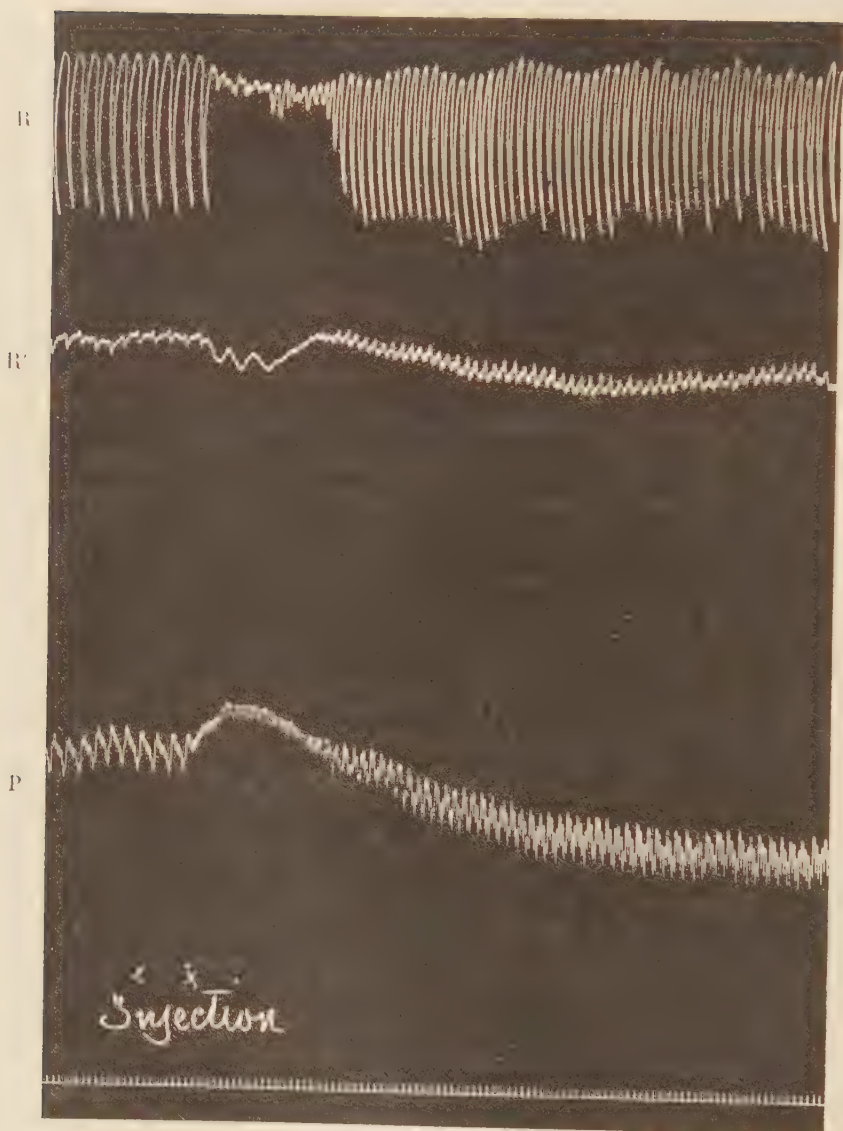
Le parapropanal, produit de condensation simple de l'aldéhyde propylique est à l'égard de cette aldéhyde ce que la paraldéhyde est vis-à-vis de l'aldéhyde éthylique.

Nous avons tenu à étudier comparativement cette substance avec le paraéthanal malgré les difficultés prévues liées à l'insolubilité quasi absolue de cette substance dans l'eau ce qui la prive d'exercer l'action hypnotique que pourrait posséder sa molécule.

L'action hypnotique de ce corps est relativement nulle. L'ingestion de 0 gr. 85 par kilog de paraéthanal provoque chez le chien un sommeil durant plusieurs heures; la même quantité de parapropanal ne détermine aucun symptôme. Bien plus, l'ingestion d'une dose de 3 gr. 50 par kilog est également sans effet. L'introduction de la substance par voie d'injection intraveineuse ne donne pas plus de résultat. Toutefois le parapropanal exerce sur la pression artérielle, lorsqu'il est injecté directement dans la circulation une action sensiblement analogue à celle de la paraldéhyde. Ainsi que le montre le graphique n° XVI.

L'absence de pouvoir hypnotique est-elle uniquement liée à l'insolubilité du parapropanal, ou y a-t-il lieu de considérer qu'en plus ce pouvoir est pour cette substance relativement très minime ou nul ? Il est vraisem-

Graphique n° XIX. — Réduction 1 : 5



Chienne *Thais*, 14 kg. 500. Injection intraveineuse rapide d'une faible dose de parapropanal (0 gr. 48 par kilogram). Arrêt transitoire de la respiration suivi d'une période d'accélération. Pour les doses plus élevées on observe au contraire du ralentissement. La P. A. après une élévation transitoire a subi une chute notable : 4 cm. 8 Hg.

R = Respiration.

R' = Rein.

P = Pression carotidienne.

T = Ligne des temps indiquant le zéro du manomètre.

blable d'admettre la coexistence de ces deux facteurs, car si on cherche à déterminer, ainsi que nous l'avons fait chez le lapin, la dose toxique de la parapropionaldéhyde, on constate que l'action toxique de cette substance est minime et nécessite l'emploi de doses élevées, mais que la mort survient cependant sans qu'à aucun moment se manifeste la moindre action hypnotique ou anesthésique. On ne constate tout au plus qu'une certaine torpeur avec inertie musculaire.

Injection intrapéritonéale

Souris. 8 gr. par kilog. Dose toxique, mort en 24 h.
sans sommeil ou anesthésie.

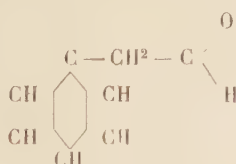
Lapin. 6 gr. par kilog. Dose toxique, ni sommeil, ni anesthésie.

Injection intraveineuse

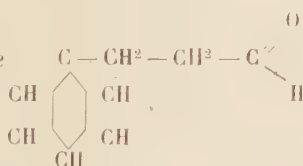
Chien. 7 gr. par kilog. Dose toxique, mort, sans sommeil, ni anesthésie.

III. — Aldéhydes cycliques.

Aldéhyde Phénylacétique



Aldéhyde Phénylpropionique



Ces aldéhydes ne possèdent aucun pouvoir hypnotique

ni anesthésique; toutefois leurs actions sur la respiration et la circulation sont de même ordre que celles notées pour les aldéhydes acycliques, mais généralement beaucoup plus ménagées; leur toxicité est minime.

**DÉTERMINATION DU COEFFICIENT DE PARTAGE
DE MEYER OVERTON
POUR QUELQUES ALDÉHYDES ACYCLIQUES
INFÉRIEURES ET CERTAINS DE LEURS DÉRIVÉS.**

« Le milieu humoral étant aqueux, une substance ne peut être physiologiquement active que si elle est soluble dans l'eau, mais comme les constituants cellulaires, particulièrement ceux de la cellule nerveuse sont riches en lipoïdes, pour qu'il y ait fixation élective sur les cellules, il faut que la substance soit en outre soluble dans les lipoïdes, plus soluble même dans ceux-ci que dans l'eau. C'est ce qu'avait si bien pressenti Charles Richet (1) en concluant que dans le groupe des hypnotiques une faible solubilité dans l'eau entraîne toujours une plus forte toxicité et par conséquent, ainsi que l'on l'ont admis tous les pharmacologues un pouvoir hypnotique plus élevé (2) », à condition évidemment que cette solubilité soit cependant assez grande pour assurer la pénétration de la substance en quantité suffisante dans le milieu humoral.

C'est seulement après les travaux de Raphael Dubois montrant l'importance de l'affinité des substances hypnotiques pour les lipoïdes qu'on a été amené à considérer comme un facteur important de l'action hypnotique le coefficient de partage entre les lipoïdes et l'eau. L'utilisation de ces lipoïdes pour l'étude de ce coefficient se heurte à des difficultés techniques liées à

(1) C. Richet, *C. R. Soc. de Biol.* t. XLV, p. 775, 1893.

(2) Tiffeneau, *Bull. des Sc. Pharmacologiques*, 28, 155, 2141.

la consistance particulière de ces substances et à la facilité avec laquelle elles s'émulsionnent en milieu aqueux.

Meyer et Overton ont proposé de faire cette détermination en considération du coefficient de partage s'effectuant entre l'huile et l'eau. Cette technique est maintenant la plus généralement adoptée.

On a convenu arbitrairement d'évaluer ce coefficient en établissant le rapport de la quantité de substance dissoute par l'huile d'olive (après agitation de celle-ci avec un volume égal d'une solution aqueuse de cette substance), à la quantité restant dissoute dans l'eau après cette agitation.

A titre d'exemple nous rapporterons la technique suivie pour une des déterminations que nous avons effectuées.

On fait par une exacte pesée une solution aqueuse d'aldéhyde propionique telle que 10 cc. contiennent 1 gr. 302 d'aldéhyde. Ce titre est vérifié par un dosage au bichromate de K. 30 cc. de cette solution sont mis durant 48 heures en présence de 30 cc. d'huile d'olive, dans une pièce dont la température reste de façon constante à 15°, les variations de température constituant un facteur d'erreur important. Le mélange est fréquemment agité. Après 48 heures 10 cc. de la partie aqueuse sont prélevés. L'aldéhyde y est dosée par la méthode au bichromate :

Aldéhyde trouvée : 0 gr. 6682.

La différence entre la quantité d'aldéhyde contenue dans 10 cc. de la solution primitive (1 gr. 302) et la quantité trouvée dans les 10 cc. ayant été en contact avec l'huile représente la quantité qui s'est dissoute

dans l'huile

$$1 \text{ gr. } 302 - 6,6682 = 0 \text{ gr. } 6338.$$

Le coefficient de partage sera $\frac{0 \text{ gr. } 6338}{0 \text{ gr. } 6682}$, soit 0,948.

Les coefficients de partage ainsi déterminés pour toutes les substances étudiées au cours de ce travail, sont consignés dans le tableau ci-dessous.

TABLEAU N° XXXVII

Aldéhyde ou dérivé	Coefficient de partage
—	—
Aldéhyde éthylique	0,338
Aldéhyde propionique	0,948
Aldéhyde butylique	1,41
Aldéhyde valérique	1,66
Paraldéhyde.	2,85
Parapropanaldéhyde.	"

Les chiffres obtenus en ce qui concerne les quatre premiers termes de la série des aldéhydes acycliques inférieurs sont régulièrement progressifs, fait vraisemblablement en rapport avec l'augmentation parallèle des poids moléculaires.

Le coefficient de partage de la paraldéhyde, plusieurs fois déterminé nous a fourni le chiffre moyen de 2,85. Overton indique dans son ouvrage une valeur de 3; Cloetta de 2,8.

Si nous envisageons les coefficients de partage obtenus pour les aldéhydes, on remarque que leur progression est inverse de celle que nous avons rapportée pour la grandeur comparée du pouvoir hypnotique. Ce fait constitue évidemment une exception à la loi formulé par Meyer et Overton qui voudrait que le coefficient le plus élevé

appartint au corps possédant le pouvoir hypnotique le plus fort. Ce n'est d'ailleurs point la première fois que des exceptions de cet ordre sont signalées, mais avant d'accepter la certitude de cette dernière, il importe de faire quelques remarques.

Le coefficient de partage de l'aldéhyde éthylique est d'une détermination rigoureuse difficile et peut donner lieu malgré l'exactitude des méthodes employées, sinon à des chiffres entachés d'erreur, du moins à des chiffres perdant toute signification. Cette substance étant soluble dans l'eau en toutes proportions, la saturation n'est en effet jamais obtenue. On conçoit que dans ces conditions le coefficient de partage puisse varier dans des proportions considérables suivant les quantités d'aldéhyde mises en solution. L'aldéhyde propionique quoique beaucoup moins soluble, l'est encore en proportions notables. Par contre et ceci constitue un nouveau facteur d'erreur pour des résultats comparatifs, l'aldéhyde valérique est presque insoluble.

En ce qui concerne le parapropional et la paraldéhyde, la comparaison entre les coefficients de Meyer Overton n'a pu être effectuée, l'insolubilité dans l'eau du parapropional interdisant toute détermination de son coefficient de partage.

Les faits et critiques que nous venons de rapporter ne sont évidemment point sans retirer une grande valeur aux conclusions qu'en tout autre état de cause porterait cette étude.

CONCLUSIONS

Ce travail comporte deux ordres de recherches :

1° Etude comparative des actions physiologiques et en particulier de l'action hypnoanesthésique de l'aldéhyde éthylique et de la paraldéhyde. A titre complémentaire il y a été adjoint l'étude comparative des pouvoirs hypnotiques et de la toxicité de diverses aldéhydes acycliques et cycliques inférieures et de l'un de leurs dérivés : le parapropanal.

2° Etude de la répartition entre les tissus et organes de l'aldéhyde éthylique et de la paraldéhyde, en fonction :

- a) de l'injection ou de l'ingestion de doses diverses;
- b) de certaines modalités de leurs actions hypnotique, anesthésique ou toxique;
- c) du temps écoulé depuis le moment de l'injection.

Ces recherches ont été complétées par l'étude des éliminations pulmonaire et urinaire de ces deux substances.

ETUDE PHYSIOLOGIQUE DE L'ALDÉHYDE ET DE LA PARALDEHYDE ETHYLIQUES

I. — Action physiologique de l'aldéhyde éthylique.

L'inhalation d'aldéhyde éthylique provoque une action suffocante extrêmement marquée et détermine

presque instantanément une hypnoanesthésie d'emblée maxima. Les actions hypnotique et anesthésique sont indissociables, elles surviennent simultanément, brutalement dès que la dose efficace est atteinte, cette dose étant relativement proche de la dose mortelle.

Les doses d'action hypnoanesthésique ont été déterminées pour les espèces animales utilisées au laboratoire : assez comparables pour les divers mammifères, elles sont beaucoup plus élevées pour les animaux à sang froid. Cette différence étant encore plus accusée à l'égard des doses toxiques.

L'action toxique se manifeste à tous ses degrés presque exclusivement par de profondes modifications de la mécanique respiratoire. La mort survient soit par syncope respiratoire dès le début de l'action, soit tardivement pour des doses plus considérables par paralysie bulbaire, ces phénomènes ont été envisagés dans leur mécanisme et leurs modalités.

L'aldéhyde éthylique n'agit sur le cœur qu'à doses relativement élevées. L'action sur la pression artérielle est plus constante : pour les doses moyennes, elle est hypertensive, pour les doses hypnoanesthésique ou toxique elle crée une hypotension progressive qui approche du zéro quelques instants avant la mort.

II. — Action physiologique de la paralaldéhyde éthylique.

L'action physiologique de la paralaldéhyde éthylique est par certains points comparable à celle de l'aldéhyde, par d'autres, elle s'en différencie nettement.

La paralaldéhyde peut être considérée comme un hyp-

notique vrai, cette action se manifestant même sous sa forme maximale à des doses relativement encore très éloignées des doses d'action toxique. Le pouvoir anesthésique de cette substance nié par certains auteurs ne saurait, comme nos expériences l'ont prouvé, être mis en doute, il ne survient toutefois que pour des doses élevées, souvent dangereuses. La zone maniable à l'égard de l'action hypnotique est particulièrement large, au contraire, la zone d'action anesthésique est relativement restreinte.

L'action toxique se manifeste dès le début comme pour l'aldéhyde, par l'apparition de troubles respiratoires et la mort survient toujours par l'arrêt de cette fonction, soit par syncope d'inhibition, soit tardivement par paralysie bulbaire.

L'animal soumis à la respiration artificielle supporte des doses relativement considérables de paréthanal. La mort cardiaque ne survenant que pour des quantités 3 à 4 fois supérieures à celles provoquant l'arrêt respiratoire par paralysie du bulbe.

La paraldéhyde contrairement à ce qui s'observe pour l'aldéhyde qui est hypertensive, exerce une action hypotensive qui se manifeste à l'encontre de ce qui a été dit, même pour de faibles quantités. Cette action est en fonction directe des doses employées; pour les doses toxiques la chute tend rapidement vers le zéro. Les recherches expérimentales permettent de conclure à l'origine périphérique de cette hypotension.

III. — Comparaison des actions physiologiques de l'aldéhyde et de la paraldéhyde éthyliques.

La paraldéhyde a perdu pour la plus grande part les propriétés suffocantes, irritantes et caustiques dues à la présence de la fonction aldéhyde. Son pouvoir hypnotique notablement plus élevé, ne fait pas partie comme pour l'éthanal de la symptomatologie toxique, il est maniable dans ses effets par la progression des doses, enfin il est contrairement à ce qui s'observe pour l'aldéhyde, dissocié de l'action anesthésique, et peut être provoqué, même dans ses manifestations accusées, sans aucun trouble concomitant de la sensibilité, l'anesthésie ne survenant que pour des doses beaucoup plus élevées.

Les deux substances exercent sur la respiration, toutefois à des doses différentes, à l'exclusion de l'action de suffocation propre à l'aldéhyde, des actions d'arrêt identiques, il en est de même sur l'appareil cardiaque.

Il est remarquable, fait sans doute lié à l'action particulièrement irritante de l'une des substances, que les actions exercées sur la pression artérielle sont inverses. L'aldéhyde détermine à doses faibles ou moyennes une action hypertensive, la paraldéhyde une action hypotensive.

Les différences d'activité physiologique signalées relèvent des modifications que le phénomène de la condensation apporte à la molécule d'éthanal et qui avec la perte elle-même de la fonction aldéhyde, créent ces particularités, que l'oxygène de la fonction aldéhyde ayant rompu sa double liaison forme pont entre deux molé-

cules différentes et que par ailleurs le carbone primitivement aldéhydique est dans la paraldéhyde trisubstitué. Il est intéressant de remarquer que ce sont des modifications analogues qui, au moins pour une part, déterminent le pouvoir hypnotique d'une substance de la même série : le chloral.

IV. — Elimination de l'aldéhyde et de la paraldéhyde éthyliques.

L'aldéhyde et la paraldéhyde éthylique ne s'éliminent par voie pulmonaire qu'en proportion relativement minime, mais l'élimination se prolonge durant un temps très long. Le taux de l'élimination est presque identique pour les deux substances, malgré leurs points d'ébullition et leurs tensions de vapeurs très différents.

L'élimination urinaire relativement beaucoup plus importante, se poursuit durant un temps d'au moins dix à quinze jours.

RÉPARTITION DE L'ALDÉHYDE ET DE LA PARALDÉHYDE ÉTHYLIQUES DANS LES TISSUS ET ORGANES.

Les variations de la répartition de l'aldéhyde et de la paraldéhyde dans l'organisme sont fonctions de nombreux facteurs.

1° Solubilité de la substance considérée dans les milieux aqueux et concentration dans le sang qui en dépend.

2° Constitution chimique du tissu auquel la substance est offerte. Les tissus riches en liquides aqueux acceptent rapidement une quantité élevée du corps considéré mais la cèdent également avec rapidité (substance nerveuse grise). Les tissus riches en lipoïdes ou en graisses fixent et retiennent électivement les substances hypnotiques.

3° Voies d'introduction utilisées, l'ordre dans lequel la substance est présentée aux organes modifiant, au moins pour les doses faibles ou moyennes, la répartition entre ceux-ci.

4° Grandeur des doses mises en circulation; pour les doses faibles ou moyennes, la répartition s'effectue plus parfaitement en fonction des affinités propres de chaque organe. Pour les doses élevées, les différences entre les affinités sont moins marquées.

5° Rapidité de pénétration de la substance dans la circulation. La pénétration lente réalise une répartition élective en fonction des affinités, beaucoup plus marquée qu'une pénétration massive et rapide.

L'aldéhyde et la paraldéhyde se fixent électivement :

1° Sur le système nerveux central et plus particulièrement sur le bulbe. Pour les doses faibles, la substance grise en retient une plus grande part que la substance blanche, pour les doses fortes, le contraire est la règle.

2° Sur les réserves graisseuses de l'organisme.

La fixation sur les autres organes est beaucoup plus

variable. Elle est toujours relativement très minime pour le foie, elle est notablement plus élevée pour le muscle cardiaque que pour les muscles de la vie de relation.

L'étude comparative de la répartition durant les 24 premières heures qui suivent la pénétration de la paraldéhyde dans l'organisme montre que les parties grises du système nerveux se désintoxiquent très rapidement, les parties blanches très lentement. Les quantités de paraldéhyde cédées par les centres gris ou par les organes qui ne la retiennent pas énergiquement, sont pour une part éliminées en dehors de l'organisme, mais pour une part aussi à nouveau fixées par d'autres tissus et notamment par les réserves graisseuses, car durant la période d'élimination le taux de substance fixée par elles augmente encore notablement. Fait qui démontre que durant la période d'élimination, la répartition subit des remaniements incessants.

COMPARAISON DES POUVOIRS HYPNOTIQUES DE QUELQUES ALDEHYDES ACYCLIQUES INFÉRIEURES.

Les aldéhydes acycliques inférieures possèdent jusqu'au terme en C⁴ inclus un pouvoir hypnoanesthésique analogue à celui de l'aldéhyde éthylique, pouvoir qui décroît en s'élevant dans la série. La solubilité de ces substances dans l'eau diminue dans le même sens, les faits observés en ce qui concerne les variations du pou-

voir hypnotique ne concordent donc pas avec la règle de Ch. Richet sur les rapports du pouvoir hypnotique et du coefficient de solubilité; de même ces faits sont en contradiction avec les données fournies par le calcul des coefficients de partage de Meyer Overton, ceux-ci ayant été trouvés progressivement croissants pour des actions hypnotiques progressivement décroissantes. Des réserves doivent toutefois être faites quant à l'exactitude des déterminations de ces coefficients en raison des difficultés expérimentales liées aux différences considérables de solubilité dans l'eau de ces substances.

BIBLIOGRAPHIE

- ALBERTONI (P.). — *Die Wirkung und die Verwandlungen einiger Stoffe im Organismus in Beziehung zur Pathogenese der Acetonämie und des Diabetes.* (Archiv für experim. Path. und Pharmak., t. XVIII, p. 218, 1884).
- ALBERTONI (P.). — *Acetonämie und Diabetes* (Arch. f. exp. Path. und Pharmak., t. XVIII, p. 238).
- ALBERTONI et LUSSANA. — *Sull'alcool, sull'aldeide e sugli eteri vinici* (Lo Sperimentale, Anno XXVII, vol. XXXIV, 1874).
- ALBERTONI et PISENTI. — *Über die Wirkung des Aldehyds im thierischen Organismus* (Centralbl. f. Med. 1888, p. 401).
- ARCHANGELSKY (C.). — *Über die Verteilung des Chloralhydrats und Acetons im Organismus* (Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., t. XLVI, p. 347-71).
- BAUM (Fr.). — *Zur Theorie der Alkoholnarkose, 2te Mittheilung* (Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., t. XLII, p. 119).
- BEINASCHEWITSCH (F.). — *Über die Erhöhung der Wirkung narkotischer Medikamente durch Vertheilung der Gesamtdosis* (Therap. Monatshefte, 1910).
- BERGER. — *Über die schlafmachende Wirkung des Acetal und des Paraldehyd* (Breslauer ärztliche Zeitschrift, 1883, n° 6).
- BILLARD (G.) et DIEULAFÉ (L.). — *La toxicité des alcools, fonction de leur tension superficielle.* (C. R. Soc. de Biologie, 1904, p. 452).
- BLAREZ (Ch.) et GAUTRELET (J.). — *Action physiologique et toxique des solutions d'aldéhyde ordinaire ou éthanal en injections sous-cutanées* (C. R. Soc. de Biol., 1905, II, p. 156).
- BÖHME. — *Über die Wirkung des Camphers auf das durch Chloralhydrat vergiftete Herz.* (Arch. f. exp. Path. u. Pharm., t. LII, p. 346).
- BOKORNY (Th.). — *Versuche über die Giftigkeit von Fettsäuren und anderen Zersetzungsprodukten von Fetten* (Chem. Zeitung, t. XXXV, p. 630-32).
- BOKORNY (Th.). — *Nochmals über die Wirkung stark verdünnter Lösungen über lebende Zellen.* (Pflügers Arch., t. CX, p. 174-196).

- BORNSTEIN (A.). — *Über die Wirkung des Chloroforms und des Chloralhydrats auf dem Herzmuskel* (Archiv f. Anat. u. Physiol. (Waldeyer-Engelmann), Physiol. Abt. 1907, p. 383-397).
- BOUTIGNY. — *Vues théoriques sur l'éthérisation* (C. R. Ac. des Sc. 1847, p. 904).
- BROWN (J.). — *Notes on Paraldehyde* (Brit. med. Journ., 1883, t. I, p. 956).
- BUCKMASTER (G. A.) et GARDNER (J. A.). — *The Anaesthetic and Lethal Quantity of Chloroform in the Blood of Animals* (Proceed. of the Roy. Soc. of London, 1906, serie B, t. LXXXVIII, p. 414-454).
- BUCKMASTER (G. A. et GARDNER (J. A.). — *The Estimation of Chloroform in the Blood of Anaesthetized Animals* (Proc. of the Roy. Soc. of London, 1907, série B, t. LXXIX, p. 309-325).
- BÜRGL (E.). — *Allgemeine Bemerkungen zu meinen die Wirkung von Arzneikombinationen betreffenden Arbeiten* (Zeitschrift f. exp. Path. u. Therapie, t. VIII, p. 523-535).
- BURKHARDT (L.). — *Über Chloroform und Athernarkose durch intravenöse Injektion* (Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol., t. LXI, p. 342).
- BYASSON. — *Recherches sur l'hydrate de chloral* (C. R. Ac. des Sc., 1871, t. LXXII, p. 747).
- CERVELLO (V.). — *Sull'azione anestetica di alcuni derivati delle aldeide* (Palermo, 1881).
- CERVELLO (V.). — *Ueber die physiologische Wirkung des Paraldehyds und Beiträge zu den Studien über das Chloralhydrat*. (Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol., t. XVI, p. 265-290).
- CERVELLO (V.). — *Sull' azione fisiologica della paraldeide, e contributo allo studio del cloralio idrato* (Archivio per le scienze mediche, 1883, vol. VI, n° 12 ; vol. VII, n° 1).
- CHAUCHARD et M^{me} CHAUCHARD. — *Influence du chloral et du chloralose sur l'excitabilité des nerfs* (C. R. Soc. Biol., t. LXXXIV, p. 826-828).
- COPPOLA. — *Sull'influenza della polimeria nell'azione fisiologica dei corpi* (An. di chim. e di farm., mars 1887, p. 140).
- COUDRAY (P.). — *Recherches sur les propriétés physiologiques et thérapeutiques de la paraldehyde* (Th. de Paris, 1883-84, n° 200).
- DASTRE (A.). — *Les anesthésiques*, 1 vol. Paris, Masson, 1890.
- DUJARDN-BEAUMETZ et AUDIGÉ. — *Recherches expérimentales sur la puissance toxique des alcools*. 1 vol. Paris, Doin, 1879.
- EHRlich (P.). — *Zur therapeutischen Bedeutung der substituierenden Schwefelsäuregruppe* (Therap. Monatshefte, mai 1887).
- ELKENS. — *A case of paraldehyde habit* (Edimb. Journ., juillet 1893).
- ELOY (Ch.). — *La paraldehyde et ses propriétés hypnotiques* (Union méd., n° 8, p. 85, 1889).
- FLEIG (C.). — *Recherches physiologiques sur quelques combinaisons de*

- l'acide formique (acide formique, formiates, formaldéhyde).* (Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérap., t. XVII, p. 147-230).
- FRANKEL (S.). — *Die Arzneimittelsynthese* (Berlin, Springer, 3^e éd. 1921).
- FRANTZ. — *Über das Verhalten des Aethers im thierischen Organismus* (Th. de Würzburg, 1895).
- FRIEDLANDER. — *Paraldehyd* (Therap. Monatsschr., 1893, p. 144).
- FRIEDMANN. — [*Sort de l'alcool dans l'organisme.*] (Th. de Saint-Pétersbourg, 1892).
- FRÖHNER (E.). — *Zur Toxicologie der Paraldehyde* (Berl. klin. Wochenschr., 1885, n^o 37, p. 685).
- FUCHS (G.). — *Über eine Gruppe therapeutisch wirksamer Saureamide* (Zeitschr. f. angew. Chem. t. XVII, p. 1505).
- FÜHNER (H.). — *Über die Einwirkung verschiedener Alkohole auf die Entwicklung der Seeigel* (Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., t. LI, p. 110).
- FÜHNER (H.). — *Pharmakologie Untersuchungen an Seeigeleiern* (Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. t. LII, p. 70).
- FÜHNER (H.). — *Untersuchungen über den Synergismus der Giften. II. Die gegenseitige Löslichkeitsbeeinflussung der Narkotika* (Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., t. LXXV, p. 53-74).
- GÄRTNER (Simon). — *Über die hypnotisch wirksamen Bestandteile unserer Schlafmittel* (Chem. Zeitung, t. XXVIII, p. 1231).
- GENSLER (P.). — *Über die Wirkung der Narkotika (Neuronal) bei normalen und psychisch erregten Zuständen* (Arch. f. exp. Path. u. Pharm., t. LXXVII, p. 161).
- GENSLER (P.). — *Über die Verteilung des Neuronal, Bromural und Adalin im Organismus.* (Arch. f. exp. Path. u. Pharm., t. LXXIX, p. 42)
- GORDON. — *Contribution on the study of Paraldehyde* (Brit. med. Journ., 1889, p. 215).
- GRÉHANT (N.) et QUINQUAUD (A.). — *Dosage du chloroforme dans le sang de l'animal anesthésié* (C. R. Ac. des Sc., 1883, t. XCVII, p. 753).
- GRÉHANT (N.). — *Dosage de l'alcool dans le sang recueilli d'heure en heure après l'injection intra-veineuse d'une certaine dose d'alcool éthylique* (C. R. Soc. Biol., 1896, p. 839).
- GRÉHANT (N.). — *Recherches expérimentales sur l'intoxication par l'alcool éthylique* (C. R. Soc. Biol., 1899, p. 808).
- GUÉRIN (G.). — *Contribution à l'étude du mode d'action du chloral et analyse des urines consécutives aux anesthésies par chloroforme, éther et protoxyde d'azote, avec applications à la toxicologie* (Th. de Lyon, 1885-86, n^o 299).
- GUGL. — *Über Paraldehyd als Schlafmittel* (Zeitschr. f. Therapie, août 1883).

- HARNACK et WITKOWSKI. — *Über die Beeinflussung der automatischen Froschherzcentren durch einige Substanzen der Chloralgruppe* (Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1879).
- HARRASS (P.). — *Über die narkotische und krampferregende Wirkung aliphatischer und aromatischer Säuren und ihrer Amiden* (Arch. intern. de Pharmacodyn. et de théér., 1903, t. XI, p. 431-465).
- HAYEM. — *Leçons de thérapeutique, II^e série* (Paris, Masson, 1890).
- HÉNOQUE. — *De l'influence de la paraldehyde sur la calorification, sur l'oxygénation de l'hémoglobine et sur les phénomènes d'échange* (C. R. Soc. Biol., 1884, p. 146).
- HENRIJEAN. — *Pharmacodynamie, 1^{re} partie* (Liège, 1913).
- HOFMEISTER. — *Zur Lehre von der Wirkung der Salze, G^{te} Mitth.* (Arch. f. exp. Path. u. Pharm., t. XXVIII, p. 236).
- IWANOW (N.). — *Experimentelle Studien über den Einfluss technisch und hygienisch benutzter Gase und Dämpfe auf dem Organismus* (Arch. f. Hyg., t. LXXIV, p. 307).
- JOFFROY (A.). et SERVEAUX (R.). — *Nouveau procédé de mensuration de la toxicité des liquides par la méthode des injections intraveineuses; application à la détermination de la toxicité des alcools* (Arch. de méd. exp., 1895, p. 569).
- KIONKA. — *Zur Theorie der Narkose* (Arch. internat. de Pharmacod. et de théér., VII, 1900).
- LAHOUSSE (E.). — *Influence de l'hydrate de butylchloral sur la pression artérielle* (Arch. de pharmacod., 1895, p. 209).
- LANGLOIS (J.) et RICHET (C.). — *Influence du chloral sur la force des centres nerveux respiratoires* (C. R. Soc. Biol., 1888, p. 779).
- LAPICQUE (M.). — *Analyse de l'action du chloralose et du chloroforme sur l'excitabilité de la moelle* (C. R. Soc. de Biol., t. LXXXI, p. 749).
- LEGENDRE. — *Action du chloral et du chloralose sur les fibres nerveuses* (C. R. Soc. Biol., t. LXXXV, 1920, p. 44).
- LEWIN. — *Über die Giftwirkungen des Akroleins. Ein Beitrag zur Toxikologie der Aldehyde* (Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., t. ILIII, p. 351).
- LINHARD (J.). — *Sur l'excitabilité du centre respiratoire* (Journ. of. Physiol., t. XLII, p. 332-57).
- LOEB (O.). — *Über experimentelle Arterienveränderungen beim Kaninchen durch aliphatische Aldehyde. I^{te} Mitteilung über den Zusammenhang zwischen chemische Konstitution und Wirkung* (Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., t. LXIX, p. 114).
- LOWELL DRAGE. — *A fatal case of poisoning by paraldehyde* (The Lancet, 1900, II, p. 875).
- MADELUNG. — *Über Misch-Narkose* (Arch. f. exp. Path. u. Pharm., t. LXII, p. 409).

- MERING (VON). — *Sur le sort de l'hydrate de chloral et de butylchloral dans l'organisme* (in Bull. Soc. Chim., 1875, t. XXIII).
- MEYER (Hans). — *Über einige pharmakologische Reactionen der Vogel und Reptilien* (Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., t. XXXII, p. 101).
- MEYER (Hans H.). — *Zur Theorie der Alkohol-Narkose* (Arch. f. exp. Path. u. Pharm., t. XLII, p. 109 ; t. XLV, p. 338).
- MEYER (K. H.) et GOTTLIEB-BRILLROTH. — (Hoppe-Seylers Arch., t. CXII, p. 55).
- MOORE (B.) et ROAF (H.). — *An experimental study of the physical chemistry of anesthesia in relationship to its causation* (Thompson Sates and Johnston Laboratories, Reports, 1905, t. II, p. 151-191 ; Proceed. of the Roy. Soc. of London, 1904, t. LXXIII, p. 382, 1905, t. LXXVII, p. 86).
- MORSELLI. — *Ricerche sperimentali intorno all'azione ipnotica e sedativa della Paraldehyde nelle malattie mentali*. (Gazz. degli Ospedali, Milano, 14 janv. 1885, p. 28).
- NAPIERALSKI. — *Du chloral aux points de vue chimique, physiologique et thérapeutique* (Th. de Paris, 1870).
- NICLOUX. — *Les anesthésiques généraux au point de vue physico-chimique* (Paris, Doin, 1908).
- ORÉ. — *Le chloral, étude physiologique par voie intraveineuse* (1 vol., Paris 1877).
- OVERTON (E.). — *Studien über die Narkose, zugleich ein Beitrag zur allgemeinen Pharmakologie* (Iena, G. Fischer, 1901).
- PERETTI (J.). — *Über die schlafmachende Wirkung des Paraldehyd* (Berl. kl. Wochenschr., 1883, n° 40, p. 609).
- PERIN, LALLEMAND et DUROY. — *Du rôle de l'alcool et des anesthésiques dans l'organisme. Recherches expérimentales* (Paris, Chamerot, 1860).
- PICAND. — *Toxicité des alcools* (C. R. Ac. des Sc., 1897, t. CXXIV, p. 829).
- PLACET. — *Recherches expérimentales sur l'alcool méthylique* (Th. de Paris, 1911-1912).
- POGGIALE. — *Note sur la propriété stupéfiante de l'aldéhyde* (C. R. Ac. des Sciences, 1848, I, p. 337).
- POHL (Julius). — *Über die Oxydation des Methyl- und Athylalkohols im Thierkörper* (Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., t. XXXI, p. 281).
- QUINQUAUD (A.). — *Etudes de thérapeutique expérimentale* (Paris, Soc. d'éd. scient., 1892).
- RACMANN. — *Über Wirkung und Ausscheidung grosser Dosen Paraldehyd* (Wien. Kl. Rundschau, 1899, n° 19).
- REDONET (T.-A.). — *Beiträge zur Theorie der Narkose* (Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., t. LXXXIV, p. 339).
- REINHOLD G.). — *Über ein Fall von Delirium tremens paraldehyd.* (Vortrag an der 60. Naturforscherversammlung, Braunschweig, 1897).

- REITZENSTEIN. — *Untersuchungen über die Ausscheidung der Aldehyde im Organismus* (Th. de Würzburg, 1895).
- RICHARDSON. — *Physiological researchs on alcohols* (Med. Times a. Gazette, 1869, 2, p. 705).
- ROAF (H.). — *On the effects of narcotic agents* (Biochemical Journ., 1907, t. II, p. 412).
- ROHDE (E.). — *Über die Einwirkung des Chloralhydrats auf die charakteristischen Merkmale der Herzbewegung* (Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., t. LIV, p. 104).
- ROHDE (E.) et OGAWA (S.). — *Gaswechsel und Tätigkeit des Herzens unter Einfluss von Giften und Nervenreizung* (Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., t. LXIX, p. 218).
- SALZMANN (M.). — *Aufhebung der narkotischen Wirkung des Stoffe der Alkoholgruppe bei gleichzeitiger Aufnahme von Fett, auf Grund ihres Teilungskoeffizienten zwischen Fette und Wasser* (Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., t. LXX, p. 233).
- SARADSHIAN (A.). — *Über die gegenseitige pharmakologische Beeinflussung zweier Narkotika der Fettreihe bei intra-venöser Injektion* (Zeitschr. f. exp. Path. u. Therapie, t. VIII, p. 536).
- SCHMIEDEBERG. — *Grundriss der Pharmakologie*, 5^e éd., 1906.
- SCHULINUS. — *Über die Vertheilung des Weingeistes im thierischen Organismus* (Th. de Doprát, 1865).
- SPALETTA et CONSIGLIO. — *Action de quelques substances sur les vaisseaux* (Arch. ital. de Biol., 1897, t. XXVIII, p. 262-268).
- VERNON (H. M.). — [*Le mode de liaison de certains poisons avec le muscle cardiaque*] (Journ. of. Physiol., t. XLI, p. 194-232).
- VERNON (H. M.). — [*Action des alcools homologues et des aldéhydes sur le cœur de tortue*] (Journ. of. Physiol., t. XLIII, p. 325-342).
- WASER (E.). — *Über die Veränderungen der Blut- und Hirnzusammensetzungen bei chronischem Gebrauch von Schlafmitteln* (Ztschr. f. physiol. Chem., t. XCIV, p. 191).
- WIELANDT (H.). — *Pharmakologische Untersuchungen am Atemzentrum* (Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., t. LXXIX, p. 95).
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	1 à 8

ALDÉHYDE ÉTHYLIQUE

I. ÉTUDE PHYSIOLOGIQUE DE L'ALDÉHYDE ÉTHYLIQUE	9
I. Généralités chimiques	9
II. Généralités sur l'action physiologique.	11
III. Toxicité	14
IV. Action hypnoanteshésique	24
V. Détermination de la dose hypnotique chez les animaux.	29
VI. Action sur la respiration.	33
VII. Action sur la circulation.	38
1° Action sur le cœur	38
2° Action sur la pression artérielle	43
II. DOSAGE DE L'ALDÉHYDE ÉTHYLIQUE DANS LES TISSUS ET ORGANES	48
I. Extraction de l'aldéhyde.	49
II. Principe de la méthode de dosage.	51
III. Mode opératoire	51
IV. Expériences de contrôle.	53
III. ÉLIMINATION PULMONAIRE DE L'ALDÉHYDE	56
IV. ÉTUDE DE LA RÉPARTITION DE L'ALDÉHYDE ÉTHYLIQUE DANS LES TISSUS ET ORGANES.	70
I. Variations des taux de la concentration sanguine	76
II. Répartition dans les tissus et organes.	78
1° Après injection intraveineuse de faibles quantités.	78
2° Après injection intraveineuse de quantités moyennes ou fortes	81
3° Après injection intraveineuse de doses toxiques	86

PARALDÉHYDE ÉTHYLIQUE

	Pages
I. ÉTUDE PHYSIOLOGIQUE DE LA PARALDÉHYDE ÉTHYLIQUE . . .	89
I. Généralités chimiques	89
II. Généralités sur l'action physiologique	94
III. Toxicité.	96
IV. Actions hypnotique et anesthésique	117
1° Généralités	117
2° Doses hypnotiques et anesthésiques chez diverses espèces animales	122
V. Action sur la circulation.	134
1° Action sur le cœur	134
2° Action sur la pression artérielle	137
VI. Action sur la respiration.	146
II. ÉTUDE DE LA RÉPARTITION DE LA PARALDÉHYDE ÉTHYLIQUE DANS LES TISSUS ET ORGANES	148
I. Répartition après injection intraveineuse de doses variées non toxiques	148
II. Répartition après injection intraveineuse de doses toxiques	159
III. Répartition après ingestion de doses variées non toxiques	163
IV. Répartition après ingestion de doses toxiques.	169
V. Comparaison des répartitions de la paraldéhyde éthylique entre les divers organes en fonction de la pénétration par voie digestive ou par injection intraveineuse.	172
VI. Répartition en fonction des actions hypnotique et anesthésique.	176
VII. Répartition dans les tissus et organes à divers moments de la période d'élimination	191
VIII. Élimination de la paraldéhyde éthylique.	205
1° Élimination du milieu sanguin.	205
2° Élimination pulmonaire	211
3° Élimination urinaire.	213

ALDÉHYDES ACYCLIQUES OU CYCLIQUES INFÉRIEURES
ET DÉRIVÉS

	Pages
I. Aldéhydes acycliques.	216
1° Aldéhyde propylique	216
2° Aldéhyde butylique.	217
3° Aldéhyde valérique	219
II. Parapropanal	221
III. Aldéhydes cycliques	223
1° Aldéhyde phénylacétique	223
4° Aldéhydes phénylpropionique	223
Coefficients de partage de Meyer-Overton de quelques aldé- hydes et de leurs dérivés.	225
CONCLUSIONS.	229

DEUXIÈME THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

1° Les vitamines de croissance.

**2° Rôle physiologique des acides organiques
chez les végétaux.**

VU ET APPROUVÉ :

Paris, le 23 Mars 1923.

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

M. MOLLIARD

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris

PAUL APPELL

TRAVAUX DU MÊME AUTEUR

1. *Transformation en cétones de quelques α -glycols secondaires tertiaires et transposition de l'hydrobenzoïne* (en collaboration avec M. Tiffeneau).
C. R. Ac. des Sc., t. CILIII, 9 juillet 1906, p. 126.
C. R. Ac. des Sc., t. CILIII, 26 octobre 1906, p. 651.
2. *Transposition de l'hydrobenzoïne; étude des alcoylhydrobenzoïnes et de quelques glycols aromatiques trisubstitués* (en collaboration avec M. Tiffeneau).
C. R. Ac. des Sc., t. CILIII, 31 décembre 1906, p. 1242.
3. *Prétendus antidotes d'alcaloïdes et antitoxines artificielles.*
Bulletin des Sc. Pharmacologiques, n° 2, 1908.
Bulletin de Thérapeutique, n° 2, 1908.
4. *Sur la transposition hydrobenzoïnique. Etude des transformations des α -glycols en aldéhydes ou cétones avec ou sans migration* (en collaboration avec M. Tiffeneau).
Annales de Physique et de chimie (8) 16, 237, février 1909.
5. *De la recherche de la stercobiline par le sublimé acétique* (en collaboration avec M. Aviragnet).
Soc. de Pédiatrie, 15 mars 1910.
6. *Les poisons endocellulaires du bacille diphtérique* (En collaboration avec MM. Aviragnet et Bloch-Michel).
Soc. de Biologie, t. LXX, p. 325, 4 mars 1911.
7. *Les nouvelles méthodes d'examen fonctionnel de l'intestin* (en collaboration avec M. Aviragnet).
La Clinique, 17 mars 1911.
8. *Graisses neutres, acides gras et savons dans les selles des nourrissons et des enfants du premier âge* (En collaboration avec M. Aviragnet).
Paris médical, 1911.

9. *La rétention d'acide urique. Considérations sur sa pathogénie et son traitement.*
Paris Médical, janvier 1912.
10. *Bromides papulo-tuberculeuses géantes* (en collaboration avec M. J. Hallé).
Soc. de Pédiatrie, 13 février 1912.
11. *Recherches expérimentales sur l'influence de la chaleur chez les jeunes chiens* (en collaboration avec M. G. Schreiber).
Soc. de Pédiatrie, 11 juin 1912.
Archives de Méd. des Enfants, t. XVI, n° 8, août 1913.
12. *Absorption des savons et synthèse des graisses à travers l'intestin per fusé* (en collaboration avec M. le Professeur P. Carnot).
Soc. de Biologie, 12 juillet 1912.
13. *Le lait sec dans l'alimentation du nourrisson* (en collaboration avec MM. Aviragnet et Bloch-Michel).
Soc. de Pédiatrie, 12 décembre 1912.
14. *Contribution à l'étude des processus de défense de l'organisme. L'accoutumance.*
Thèse de doctorat en médecine, Paris 1912.
15. *Essai d'accoutumance à la spartéine.*
Soc. de Biologie, t. LXXIV, p. 801, 19 avril 1913.
16. *Etude sur la destruction in vitro du chlorhydrate de morphine par les organes d'animaux accoutumés et non accoutumés.*
Soc. de Biologie, t. LXXIV, p. 895, 26 avril 1913.
17. *Etude comparée sur la digestion tryptique du lait cru et du lait desséché par surchauffage* (en collaboration avec MM. Aviragnet et Bloch-Michel).
Soc. de Biologie, t. LXXIV, p. 885, 26 avril 1913.
18. *Les pertes minérales par les selles chez un nourrisson athrepsique* (en collaboration avec M. le professeur Marfan et M. Saint-Girons).
Soc. de Pédiatrie, novembre 1913.
19. *Le réflexe oculo-cardiaque au cours de l'intoxication diphthérique* (en collaboration avec MM. Aviragnet et Bouttier).
Soc. de Biologie, t. LXXVI, p. 771, 9 mai 1914.
20. *Rôle de la substance minérale dans la nutrition normale et pathologique du nourrisson* (en collaboration avec M. Delort).
Le Nourrisson, avril 1915, juillet 1916.

21. *Recherches sur les appareils destinés à mesurer la tension artérielle chez l'homme* (en collaboration avec M. le professeur Marfan).
Annales de Médecine, t. III, n° 4, juillet-août 1916.
22. *Réflexe oculo-cardiaque et états de shock*.
Réunion médico-chirurgicale de la IV^e armée, octobre 1917.
23. *Recherches sur l'incoagulabilité du sang des hémithorax* (en collaboration avec M. Paychère).
Réunion médico-chirurgicale de la IV^e armée, octobre 1917.
24. *Le réflexe oculo-cardiaque au cours des états de shock*.
Paris Médical, 1917.
25. *La constipation habituelle du nourrisson*.
Le Nourrisson, janvier 1918, p. 1-21.
26. *Essai de traitement de l'hypothrepsie et de l'athrepsie par des injections sous-cutanées de lait de femme* (En collaboration avec M. le professeur Marfan et M. Lemaire).
Soc. de Pédiatrie, 18 novembre 1919.
27. *Recherches sur l'origine des selles de savon (selles mastic) chez le nourrisson* (en collaboration avec M. Aviragnet).
Le Nourrisson 1919, p. 283.
28. *La leucocytose digestive chez le nourrisson normal* (en collaboration avec M. Banu).
Congrès de Physiologie, Paris 1920.
29. *La molécule albuminoïde dans le babeurre; ses modifications, sa digestibilité* (en collaboration avec M. Paychère).
Soc. de Pédiatrie, 15 juin 1920.
30. *La leucocytose digestive au cours des diarrhées communes de l'enfance* (en collaboration avec M. Banu).
Soc. de Biologie, t. LXXXIV, p. 453, 5 mars 1921.
31. *Nouvel appareil de pneumographie*.
Soc. de Biologie, t. LXXXIV, p. 545, 19 mars 1921.
32. *Recherches sur l'exhalation de vapeur d'eau par le poumon chez le nourrisson sain et chez le nourrisson atteint de choléra infantile* (en collaboration avec M. le Professeur Marfan).
Soc. de Pédiatrie, avril 1921.
33. *Considérations sur la leucocytose digestive du nourrisson*.
Soc. de Pédiatrie, 19 avril 1921.
34. *Leucopénie et hyperleucocytose chez le nourrisson par ingestion de minimes quantités d'iode* (en collaboration avec MM. Banu et Paychère).
Soc. de Biologie, t. LXXXV, p. 304, 9 juillet 1921.

35. *Recherches sur les réductases des selles du nourrisson à l'état normal et à l'état pathologique* (en collaboration avec M. le Professeur Marfau).
Soc. de Biologie, t. LXXXV, p. 295, 9 juillet 1921.
 36. *La leucocytose digestive chez le nourrisson* (en collaboration avec MM. Banu et Paychère).
Paris Medical, 13 août 1921.
 37. *Mort rapide au cours d'une crise de vomissements avec acétonémie*.
Soc. de Pédiatrie, 15 novembre 1921.
 38. *Recherches sur la pathogénie du sclérème* (en collaboration avec M. Banu).
Soc. de Pédiatrie, 25 avril 1922.
 39. *Le lait sec dans l'alimentation des enfants du premier âge sains ou malades* (en collaboration avec M. Aviragnet).
Soc. de Pédiatrie, avril 1922, *Le Nourrisson*, 1922.
 40. *Stabilisation du taux de la glycémie chez le chien durant le sommeil chloralosique* (en collaboration avec MM. Trias et Paychère).
Soc. de Biol., t. LXXXVI, p. 1078, 2 mai 1922.
 41. *Absorption de l'adrénaline par voie digestive* (en collaboration avec MM. Trias et Paychère).
Soc. de Biol., t. LXXXVI, p. 1078, 20 mai 1922.
 42. *Deux cas de maladie des vomissements habituels guéris par le traitement hydrargyrique*.
Soc. de Pédiatrie, Octobre 1922.
 43. *Lésions glandulaires gastriques dans l'intoxication expérimentale par le pilocarpine et l'atropine-pilocarpine* (en collaboration avec M. Lemaire).
Soc. de Biologie, t. LXXXVII, p. 1186, 9 décembre 1922.
 44. *Conditions optima d'absorption de l'adrénaline par voie digestive* (en collaboration avec M. Trias).
Soc. de Biologie, t. LXXXVII, p. 1189, 9 décembre 1922.
 45. *Sur une nouvelle série d'hypnotiques, les aryldialcoylglycols* (en collaboration avec M. Tiffeneau).
Soc. de Pharmacie, 7 février 1923.
 46. *A propos d'un cas de paralysie diphtérique* (en collaboration avec M. Prieur).
Soc. de Pédiatrie, 17 avril 1923.
 47. *Recherches sur la destinée des pigments biliaires dans l'intestin* (en collaboration avec M. Fraenkel).
Soc. de Pédiatrie, 17 avril 1923.
-

